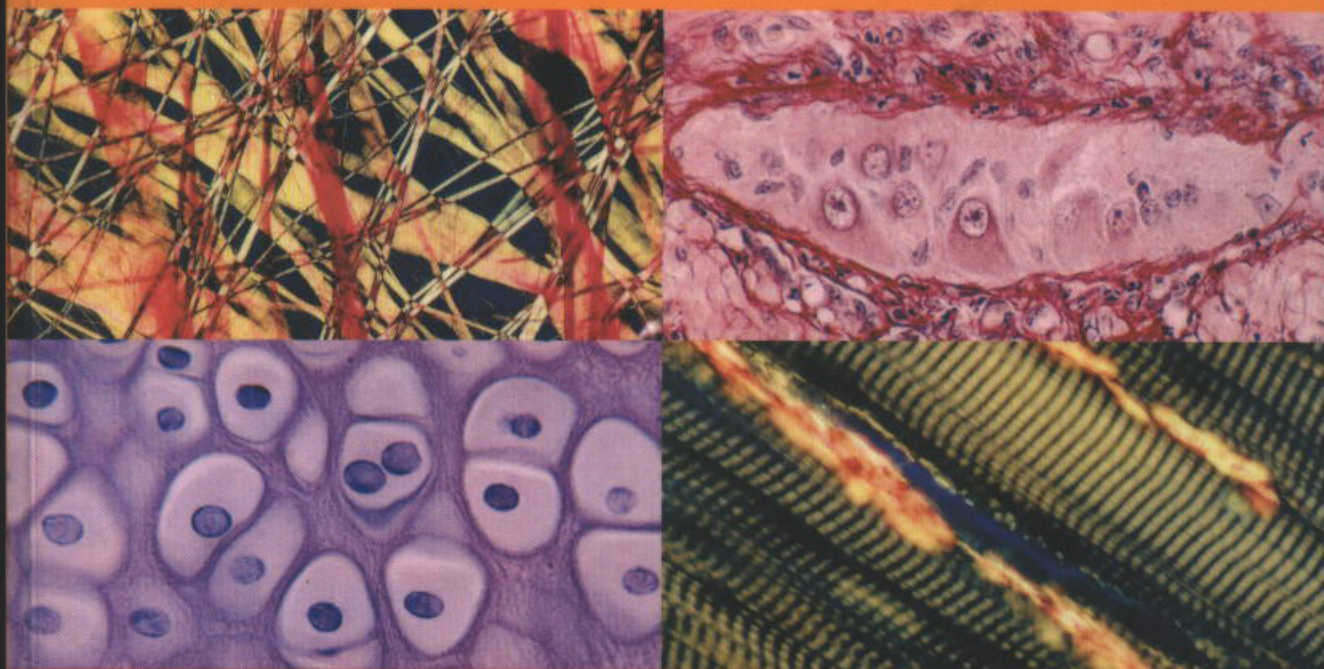
Histologia Básica

texto | atlas

Inclui **CD-ROM** com mais de **700** imagens

Luiz C. **Junqueira**
José **Carneiro**

Histologia Básica

Décima edição

L. C. Junqueira

Professor Emérito, Universidade de São Paulo.
Research Associate in Biology (Honorary),
Harvard
College, Boston.
Formerly Research Associate, Medical School,
University of Chicago.

José Carneiro

Professor Emérito, Universidade de São Paulo.
Formerly Research Associate, Department of
Anatomy,
McGill University, Montreal, Canadá.
Formerly Visiting Associate Professor,
Department of
Anatomy, Medical School, University of
Virginia,
Charlottesville, Virginia.

No interesse de difusão da cultura e do conhecimento, os autores e os editores envidaram o máximo esforço para localizar os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Traduções da *Histologia Básica*
publicadas:
Inglês, espanhol, italiano, holandês, indonésio, japonês,
alemão, francês, servo-croata, coreano, grego, turco e chinês.

Em negociações para publicação:
malaio

Autoria da capa:
Roberto Cabado

EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A.
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040
Tel.: 21-2221-9621
Fax: 21-2221-3202
www.editoraguanabara.com.br

COLABORADORES

Paulo Alexandre Abrahamsohn
Professor Titular (aposentado)
Departamento de Histologia e Embriologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo
Capítulo 1: Histologia e seus Métodos de Estudo; Capítulo 20, Glândulas Endócrinas;
Capítulo 21: Aparelho Reprodutor Masculino; e Capítulo 22: Aparelho Reprodutor Feminino.

Telma Maria Tenório Zorn
Professora Titular
Departamento de Histologia e Embriologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo
Capítulo 5: Tecido Conjuntivo; e Capítulo 11: Sistema Circulatório.

Marinilce Fagundes dos Santos
Professora Assistente
Departamento de Histologia e Embriologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo
Capítulo 15: O Trato Digestivo; e Capítulo 16: Órgãos Associados ao Trato Digestivo.

AGRADECIMENTOS

Os Autores e Colaboradores agradecem à Diretoria e aos funcionários da Editora Guanabara Koogan S.A. pelo apoio e dedicação recebidos durante a elaboração da décima edição da Histologia Básica.

PREFÁCIO

Bem acolhida pelos professores e estudantes desde que foi publicada, a *Histologia Básica* chega à décima edição. Em comparação com as anteriores, esta edição apresenta-se muito melhorada, tanto no conteúdo, como na apresentação gráfica. Os desenhos e fotomicrografias foram impressos em cores, o que tornou o livro mais didático e mais agradável de manusear. Os desenhos das edições prévias receberam cores, e novos desenhos também em cores foram feitos especialmente para a presente edição. O texto foi inteiramente revisto para ficar mais didático, e foi atualizado com informações sobre as descobertas científicas mais recentes. Todavia, as características originais do livro, como concisão e clareza do texto, foram cuidadosamente mantidas. Levando-se em consideração as necessidades dos estudantes, que dispõem de pouco tempo para dedicar a cada disciplina do curso, houve grande preocupação no sentido de não aumentar o texto. O novo *lay out* de página possibilitou destacar melhor as aplicações médicas, cuja finalidade é mostrar a importância da Histologia na prática da Medicina. Essa relação não é automaticamente clara para um estudante que se inicia no estudo da Medicina. Somente em fases mais adiantadas do Curso Médico, o estudante percebe a importância das disciplinas básicas para o exercício da Medicina.

Os Autores, colaboradores e a Editora Guanabara Koogan S.A. procuraram fazer desta décima edição uma edição comemorativa, como uma maneira de agradecer aos Professores e estudantes pelo estimulante apoio recebido ao longo de tantos anos desde a primeira publicação da Histologia Básica.

Os Autores

CONTEÚDO

1. HISTOLOGIA E SEUS MÉTODOS DE ESTUDO 1

Preparação de Tecidos para Exame Microscópico, 1
Microscopia de Luz, 3
Microscopia de Contraste de Fase e de Contraste Diferencial de Interferência, 4
Microscopia de Polarização, 5
Microscopia Confocal, 5
Microscopia de Fluorescência, 6
Microscopia Eletrônica, 6
Radioautografia em Secções de Tecidos, 8
Cultura de Células e Tecidos, 10
Fracionamento Celular, 10
Histoquímica e Citoquímica, 12
Detecção de Moléculas em Cortes Histológicos por Meio de Interações Moleculares de Alta Afinidade, 14
Problemas na Interpretação de Cortes, 21

2. O CITOPLASMA 23

Diferenciação Celular, 23
Principais Constituintes das Células, 23
Citoesqueleto, 43

3. O NÚCLEO CELULAR 52

Divisão Celular, 59
Ciclo Celular, 62
Apoptose, 63

4. TECIDO EPITELIAL 67

As Formas e as Características das Células Epiteliais, 67
Especializações da Superfície Livre das Células Epiteliais, 72
Tipos de Epitélios, 73
Biologia dos Tecidos Epiteliais, 80

5. TECIDO CONJUNTIVO 92

Células do Tecido Conjuntivo, 92
Fibras, 103
Substância Fundamental, 113
Tipos de Tecidos Conjuntivos, 120

6. TECIDO ADIPOSO 125

Tecido Adiposo Unilocular, 125
Tecido Adiposo Multilocular, 127

7. TECIDO CARTILAGINOSO 130

Cartilagem Hialina, 131
Cartilagem Elástica, 134
Cartilagem Fibrosa, 134
Discos Intervertebrais, 135

8. TECIDO ÓSSEO 136

Células do Tecido Ósseo, 136
Matriz Óssea, 138
Periósteo e Endósteo, 140
Tipos de Tecido Ósseo, 140
Histogênese, 143
Crescimento e Remodelação dos Ossos, 148
Papel Metabólico do Tecido Ósseo, 148
Articulações, 150

9. TECIDO NERVOSO ... 154

Neurônios, 155
Corpo Celular, 157
Dendritos, 157
Axônios, 158
Potenciais de Membrana, 159
Comunicação Sináptica, 160
As Células da Glia e a Atividade Neuronal, 163
Sistema Nervoso Central, 166
Meninges, 169
Plexos Coróides e Líquido Cefalorraquidiano, 171
Sistema Nervoso Periférico, 172
Fibras Nervosas, 172
Nervos, 176
Gânglios, 176
Sistema Nervoso Autônomo, 180

10. TECIDO MUSCULAR ... 184

Músculo Esquelético, 185
Músculo Cardíaco, 199
Músculo Liso, 202
Regeneração do Tecido Muscular, 205

11. SISTEMA CIRCULATÓRIO ... 206

Vasos Sanguíneos com Diâmetro Acima de um Certo Tamanho, 210
Vasa Vasorum, 211
Inervação, 211
Arteríolas, 212
Artérias (Musculares) Médias, 212
Grandes Artérias Elásticas, 212
Alterações Degenerativas Arteriais, 214
Corpos Carotídeos, 214
Seio Carotídeo, 215
Anastomoses Arteriovenosas, 215
Vênulas Pós-capilares e Capilares, 218
Veias, 218
Coração, 218
O Sistema Vascular Linfático, 219

12. CÉLULAS DO SANGUE ... 223

Composição do Plasma, 224
Coloração das Células do Sangue, 224
Eritrócitos, 225
Leucócitos, 228
Neutrófilos (Leucócitos Polimorfonucleares), 228
Eosinófilos, 230
Basófilos, 232
Linfócitos, 233
Monócitos, 234
Plaquetas, 236

13. HEMOCITOPOESE ... 238

Células-tronco, Fatores de Crescimento e Diferenciação, 238
Medula Óssea, 240
A Medula Óssea é uma Fonte de Células-tronco para Outros Tecidos, 242
Maturação dos Eritrócitos, 242
Granulocitopoese, 246
Maturação dos Granulócitos, 247
Cinética da Produção de Neutrófilos, 247
Maturação dos Linfócitos e Monócitos, 249
Origem das Plaquetas, 250

14. SISTEMA IMUNITÁRIO E ÓRGÃOS LINFÁTICOS ... 254

Transplante de Órgãos, 262
Timo, 264
Linfonodos, 270
Baço, 276
Tecido Linfático Associado às Mucosas (MALT), 280
Tonsilas, 283

15. O TRATO DIGESTIVO ... 284

Estrutura Geral do Trato Digestivo, 284
A Cavidade Oral, 285
Esôfago, 292
Estômago, 292
Intestino Delgado, 299
Intestino Grosso, 314
Apêndice, 316

16. ÓRGÃOS ASSOCIADOS AO TRATO DIGESTIVO ... 317

Glândulas Salivares, 317
Pâncreas, 321
Fígado, 324
Trato Biliar, 334
Vesícula Biliar, 336

17. APARELHO RESPIRATÓRIO ... 339

Epitélio Respiratório, 339
Fossas Nasais, 340
Seios Paranasais, 343
Nasofaringe, 343
Laringe, 343
Traquéia, 343
Árvore Brônquica, 344
Vasos Sanguíneos dos Pulmões, 356
Vasos Linfáticos dos Pulmões, 357
Pleura, 357
Movimentos Respiratórios, 357
Mecanismos de Defesa, 357

18. PELE E ANEXOS ... 359

Epiderme, 359
Derme, 364
Hipoderme, 366
Vasos e Receptores Sensoriais da Pele, 366
Pêlos, 366
Unhas, 368
Glândulas da Pele, 368

19. APARELHO URINÁRIO ... 371

Rim, 371
Bexiga e Vias Urinárias, 387

20. GLÂNDULAS ENDÓCRINAS ... 390

Hormônios, 390
Hipófise, 390
Adeno-hipófise, 392
Neuro-hipófise, 396
Adrenais, 398
Ilhotas de Langerhans, 404
Tireóide, 407
Paratireóides, 412
Glândula Pineal, 413

21. APARELHO REPRODUTOR MASCULINO ... 415

Testículos, 415
Ductos Genitais Extratesticulares, 427
Glândulas Acessórias, 428
Pênis, 430

22. APARELHO REPRODUTOR FEMININO ... 432

Ovários, 433
Tuba Uterina, 441
Útero, 442
Vagina, 448
Citologia Esfoliativa, 449
Genitália Externa, 449
Glândulas Mamárias, 449

23. SISTEMAS FOTORRECEPTOR E AUDIORRECEPTOR ... 453

Sistema Fotorreceptor, 453
Aparelho Auditivo ou Órgão Vestíbulo-coclear, 467

Índice Alfabético, 472

Histologia Básica

Atlas Colorido

Ácino

Base de células rica em RNA

Grânulos de secreção no ápice das células

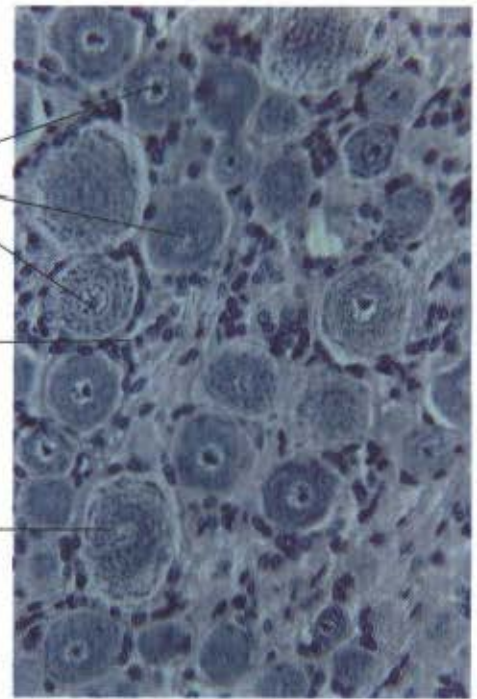



Fig. 1.1
Ácinos do pâncreas corados pela hematoxilina-eosina, mostrando os **núcleos** (DNA) e retículo endoplasmático rugoso (RNA) corados em azul pela hematoxilina. Este corante se comporta como corante básico. O retículo encontra-se na base das células e sua abundância é típica de células que sintetizam proteínas intensamente. No ápice das células, os **grânulos de secreção** são corados pelo corante ácido eosina. HE. Aumento médio.

Células nervosas

Células satélites (glia)

Corpúsculo de Nissl. RNA

Fig. 1.2
Corpos de células nervosas cujos **nucléolos** e **corpúsculos de Nissl** (RNA) foram corados pelo azul-de-toluidina, corante básico. Nestas células, este corante prende-se ao RNA dos nucléolos e corpúsculos de Nissl. É mais um exemplo de célula com intensa síntese protéica. Aumento médio.

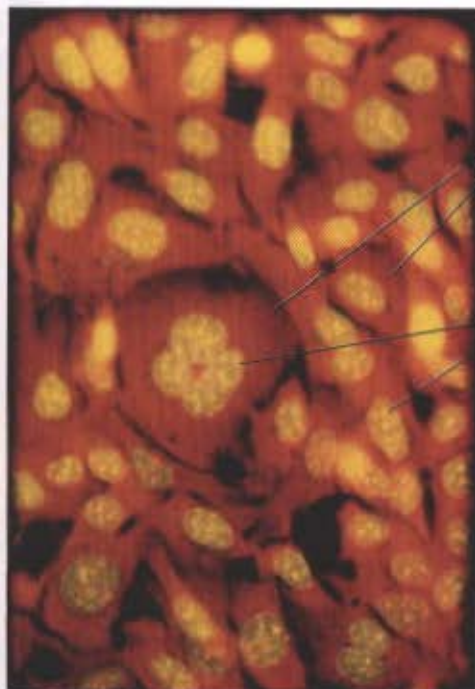



Fig. 1.3
Cultura de célula cancerosa corada com orange de acridina, vista ao microscópio de fluorescência. O RNA do citoplasma fluoresce em vermelho e o DNA em amarelo. No centro, uma célula gigante. As células deste cultivo estão em intensa multiplicação e há necessidade de síntese de grande quantidade de proteína para restabelecer o tamanho celular, após cada mitose. Isto explica a abundância de RNA no citoplasma. Aumento médio.

Fig. 1.4
Corte de intestino previamente incubado com anticorpo antilisosima. Trata-se de um exemplo de **método imuno-histoquímico**. As células que aparecem em marrom são macrófagos e células de Paneth do intestino delgado que contêm lisozima no seu citoplasma. Os núcleos foram corados com hematoxilina. Aumento médio.

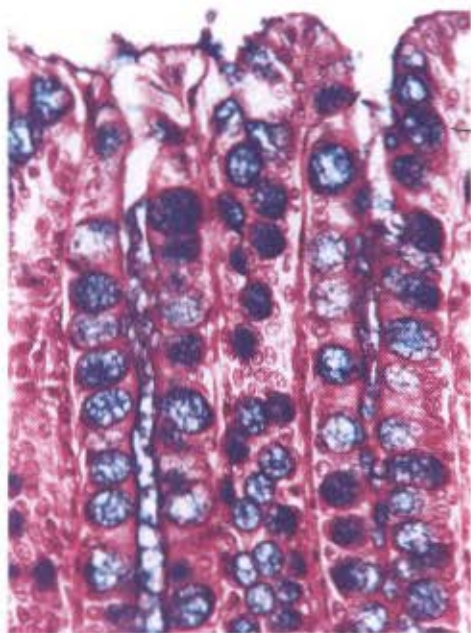



Fig. 1.5
Corte de intestino grosso corado com azul-de-alcian, mostrando, em azul, as **células mucosas (caliciformes)**, que produzem muco. Núcleos corados em vermelho. Exemplo de método histoquímico para a localização de glicoproteínas ácidas. Aumento médio.

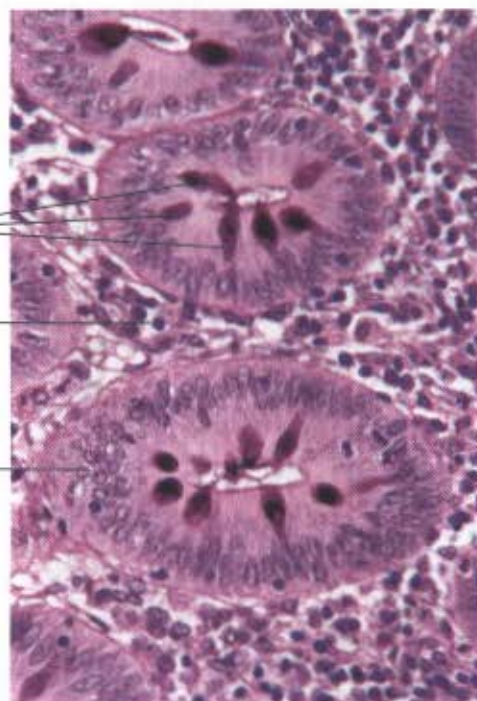
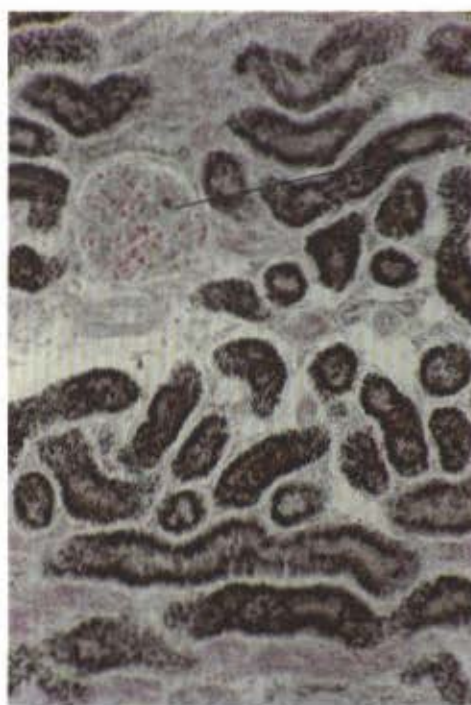



Fig. 1.6
Intestino grosso corado pelo **método do PAS** (**P**eriodic-**A**cid-**S**chiff), localizando glicoproteínas neutras, coradas em vermelho, nas células produtoras de muco (caliciformes). Aumento médio.

Glomérulo

Túbulos renais com lisossomos corados

Núcleos com DNA viral

Fig. 1.7
Corte de rim, ao qual foi aplicado método para a localização da enzima **fosfatase ácida**, que aparece como grânulos pretos nos lisossomos dos túbulos e não nos glomérulos renais. É um exemplo de histoquímica que localiza atividade enzimática nos tecidos. Pequeno aumento.

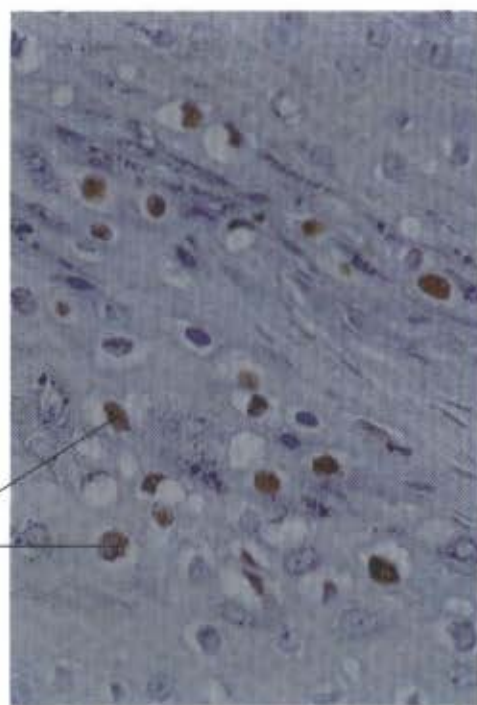



Fig. 1.8
Tumor originado de células epiteliais. Neste corte foi realizada a **técnica de hibridização** *in situ* para demonstração do DNA do vírus tipo II do papiloma humano. O precipitado escuro sobre alguns núcleos celulares indica a presença do genoma do vírus. (Cortesia de J. E. Levi). Aumento médio.

Fig. 2.1
Corte de estômago mostrando as abundantes **mitocôndrias esféricas** vermelhas dentro das células parietais que secretam ácido clorídrico. Observe, no citoplasma destas células, canalículos intracitoplasmáticos analisados no Cap. 15. Grande aumento.

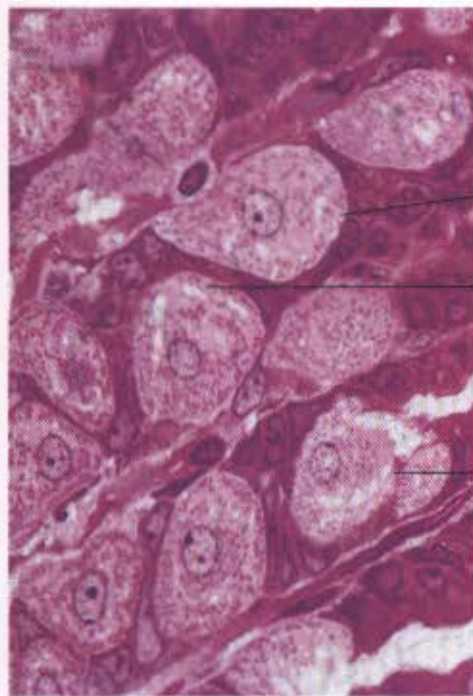
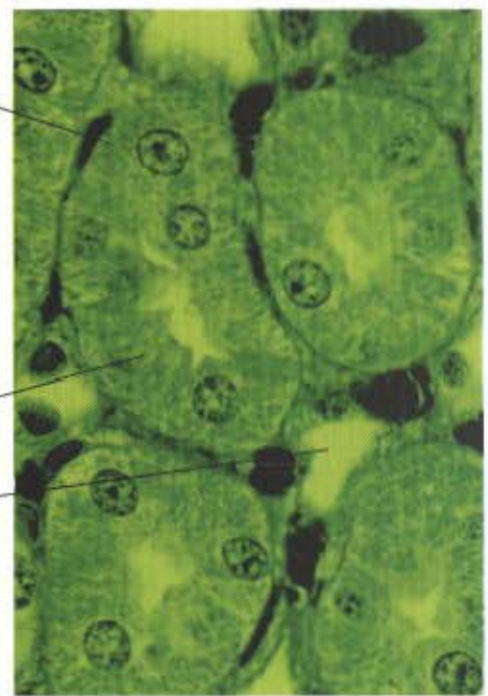



Fig. 2.2
Corte transversal de túbulos do rim, mostrando grande abundância de **mitocôndrias em bastonete** no seu citoplasma. A abundância de mitocôndrias ocorre em todas as células que transportam íons ativamente. Grande aumento.

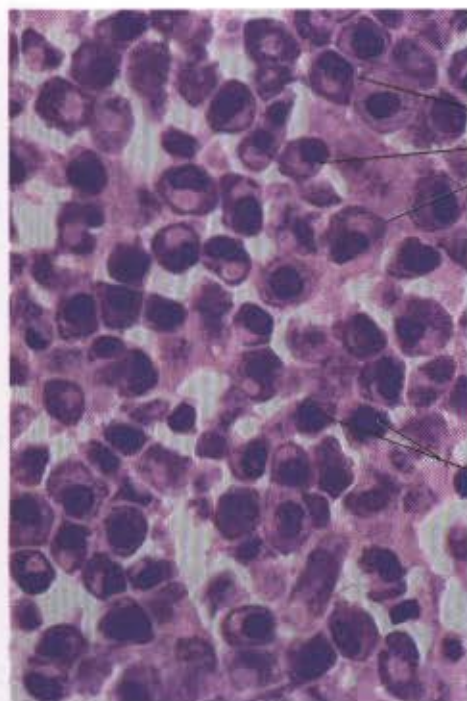



Fig. 2.3
Mostrando um aglomerado de células produtoras de anticorpos (proteína) chamadas de **plasmócitos**. O seu citoplasma cora-se intensamente com corante básico, devido ao seu alto teor de RNA do retículo endoplasmático rugoso, deixando de corar apenas uma área arredondada ao lado do núcleo ocupada pelo complexo de Golgi e centríolos. Se este corte for tratado previamente pela RNAse, enzima que digere o RNA, desaparece a sua basofilia citoplasmática. Coloração por azul-de-toluidina. Aumento médio.

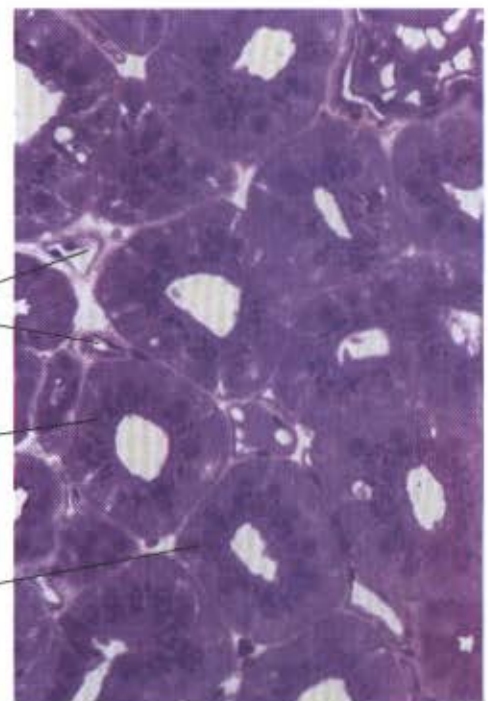



Fig. 2.4
Corte de túbulos renais mostrando a presença de lisossomos secundários no interior das suas células, nas quais ocorre a digestão de proteínas que não foram retidas pelos glomérulos durante a filtração da urina. Coloração toluidina. Aumento médio.

Fig. 2.5
Corte de gânglio nervoso impregnado pela prata para demonstração do **complexo de Golgi**. Os neurônios se destacam pelo tamanho e pela área central clara, que corresponde ao núcleo celular não corado pela técnica empregada. O complexo de Golgi, nestas células, está espalhado em pequenos agregados por todo o citoplasma e aparece em negro devido à deposição da prata. Aumento médio.

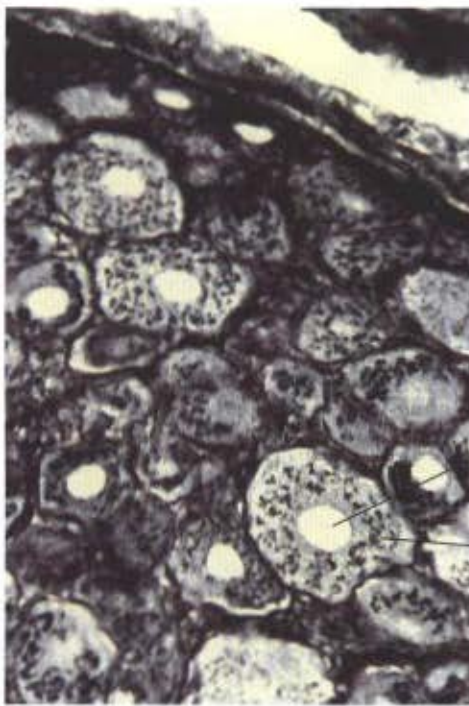



Fig. 2.6
Corte de epidídimo mostrando células epiteliais polarizadas, com o **complexo de Golgi** na parte apical. A impregnação pela prata demonstra o complexo de Golgi na cor negra, porém não evidencia os núcleos celulares. A parte central do corte, mais escura, que aparece como uma faixa vertical é constituída por tecido conjuntivo. Grande aumento.

Fig. 3.1
Cultivo de células normais, mostrando núcleos de tamanho e aspecto homogêneo, contrastando com a figura seguinte de tecido canceroso. HE. Aumento médio.

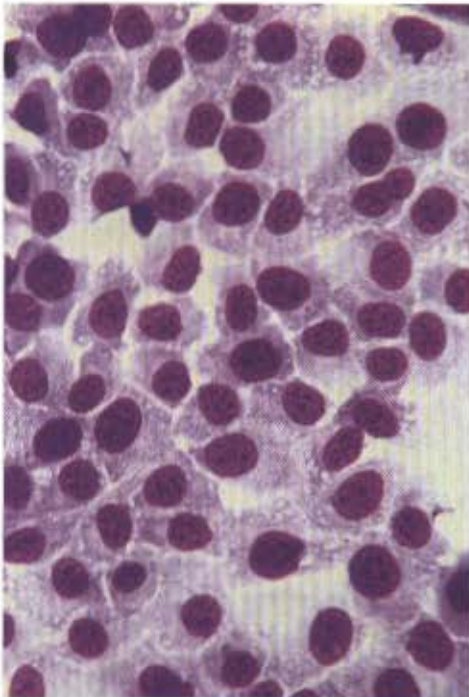
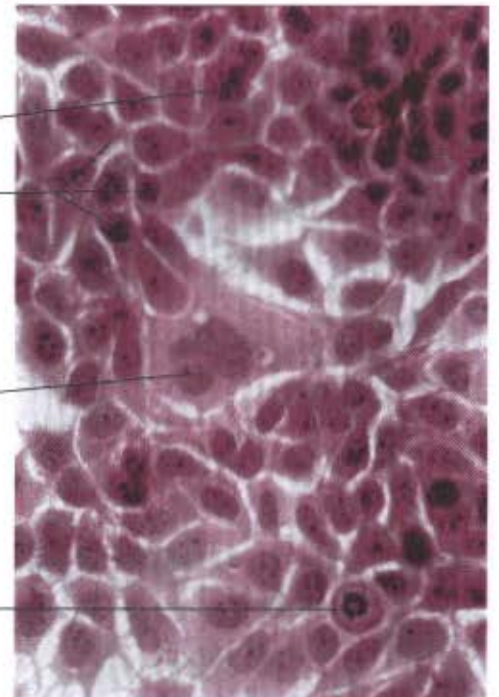



Fig. 3.2
Cultura de células cancerosas. Compare com a Fig. 3.1. Observe a variabilidade do tamanho dos núcleos das células tumorais e o aspecto irregular de sua cromatina. A variabilidade na morfologia nuclear é critério importante na avaliação do grau de malignidade dos tumores. Por se tratar de tumor de crescimento rápido, observam-se muitas mitoses. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

Mitoses

Mitose patológica

Mitose em fim de telófase

Fig. 3.3
Cultura de tecido mostrando **mitoses**. Como estas células crescem formando uma só camada de células achatadas aderidas ao substrato, os seus cromosomas aparecem mais nitidamente do que em cortes. HE. Grande aumento.

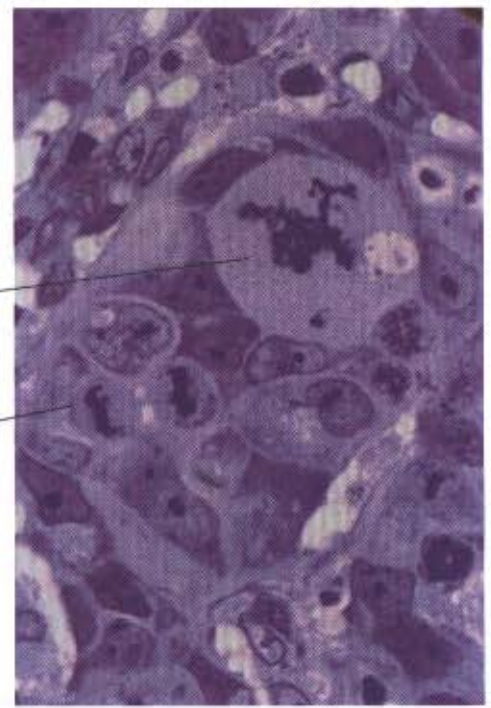



Fig. 3.4
Tumor da epiderme. Observe as mitoses, a variação no tamanho dos núcleos e a basofilia citoplasmática na maioria das células tumorais, que estão proliferando. Aparece uma **mitose anormal**, numa célula muito grande. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

A

B

C

Epitélio simples pavimentoso

Epitélio simples cúbico

Epitélio simples prismático

Conjuntivo

Cílios

Célula mucosa

Células mucosas

A

B

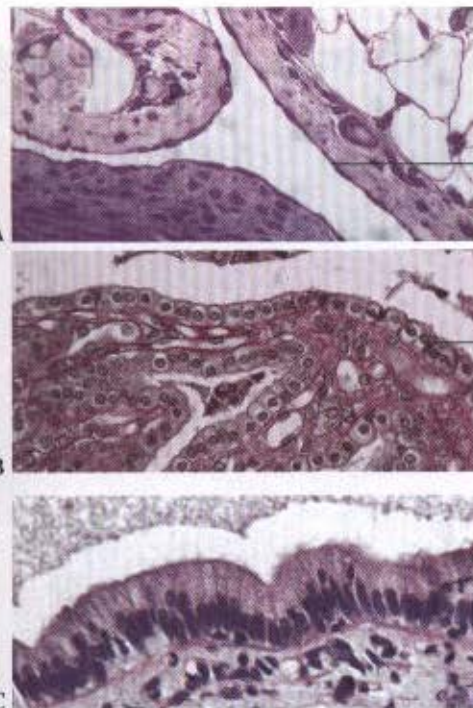



Fig. 4.1
A, **B** e **C**. Mostrando vários **tipos de epitélio simples**. Em **A**, epitélio pavimentoso, em **B** o cúbico e em **C**, o prismático. HE. Aumento médio.

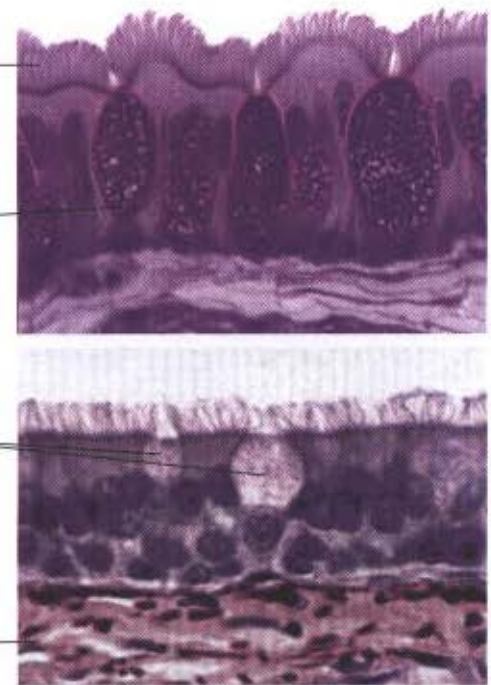



Fig. 4.2
Em **A**, células do **epitélio prismático ciliado**, alternando com células produtoras de muco. Em **B**, o **epitélio pseudo-estratificado ciliado** da árvore respiratória (traquéia). Núcleos em várias alturas, assumindo um aspecto que imita um epitélio de várias camadas (pseudo-estratificado). Os epitélios ciliados têm papel importante na movimentação de partículas que aderem ao muco, como ocorre no sistema respiratório. Abaixo do epitélio, fibras colágenas e elásticas, coradas em róseo e preto, respectivamente. Corte fino. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

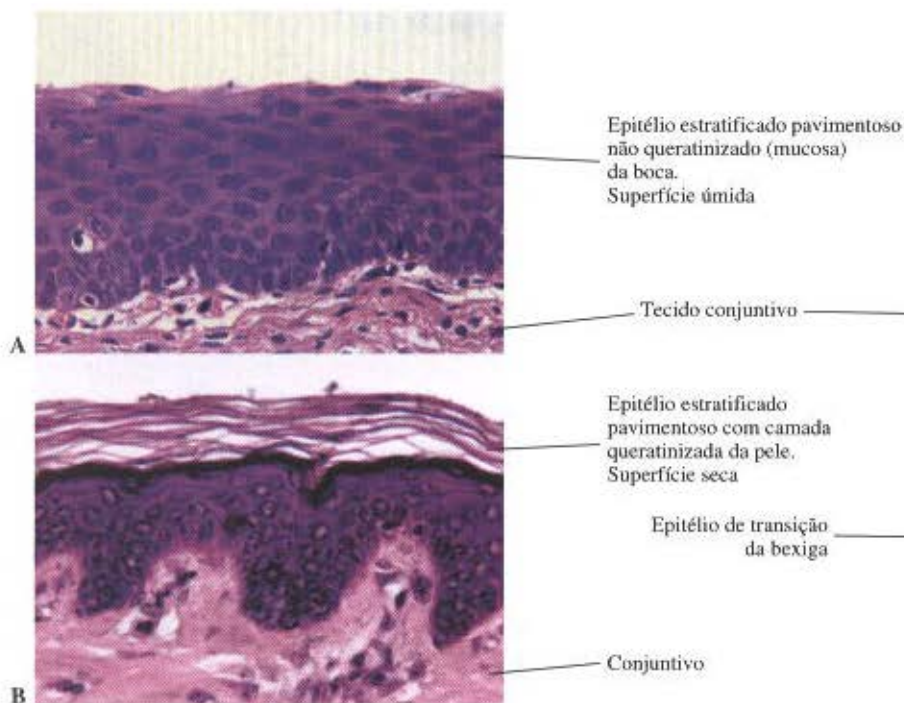



Fig. 4.3
Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado em **A**. Este epitélio reveste e protege superfícies úmidas do corpo como os lábios, vagina e ânus. Em **B**, o **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado**, que reveste a pele, é de importância na defesa contra o dessecamento e invasão microbiana. HE. Aumento médio.

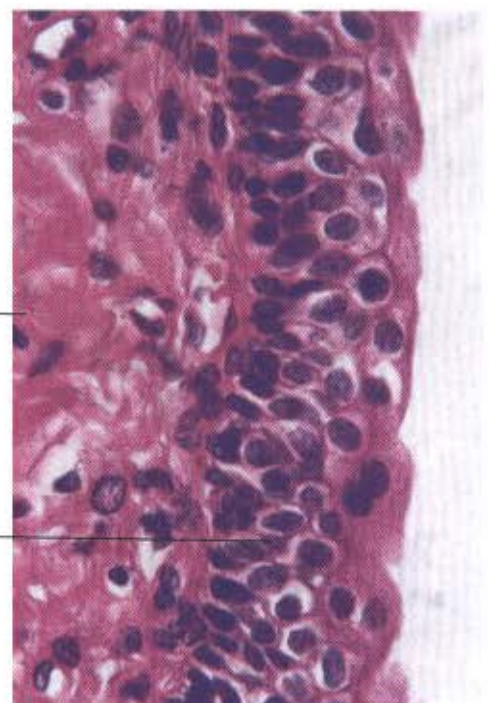



Fig. 4.4
Mostrando o **epitélio estratificado de transição** presente no sistema urinário. HE. Aumento médio.

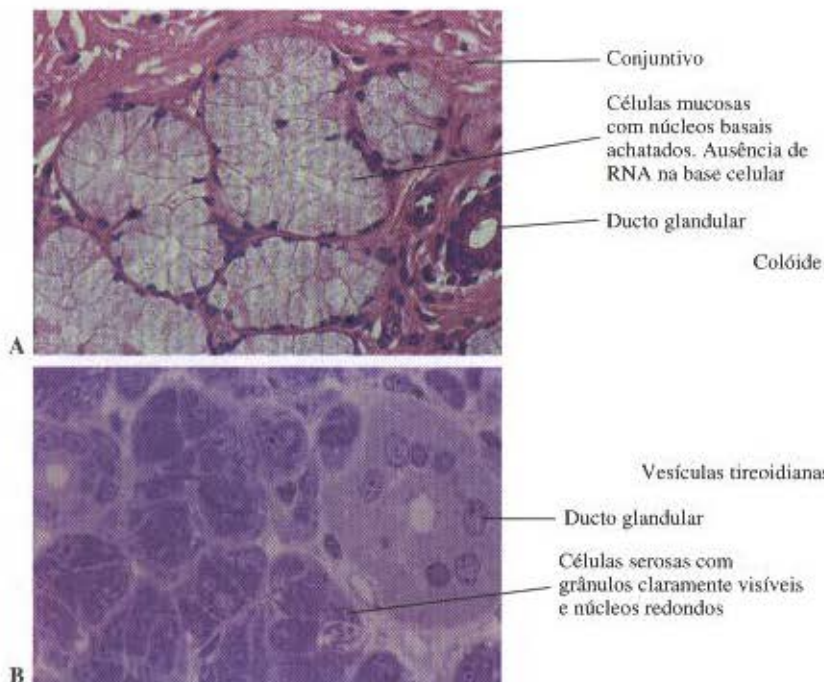



Fig. 4.5
Mostrando, em **A**, uma glândula com **células mucosas** caracterizadas pelo citoplasma abundante que se cora fracamente e cujo núcleo encontra-se deslocado para a base da célula. Comparando com **células serosas** do pâncreas em **B**, observa-se que a célula serosa apresenta acúmulo de grânulos de secreção bem visíveis. HE. Aumento médio.

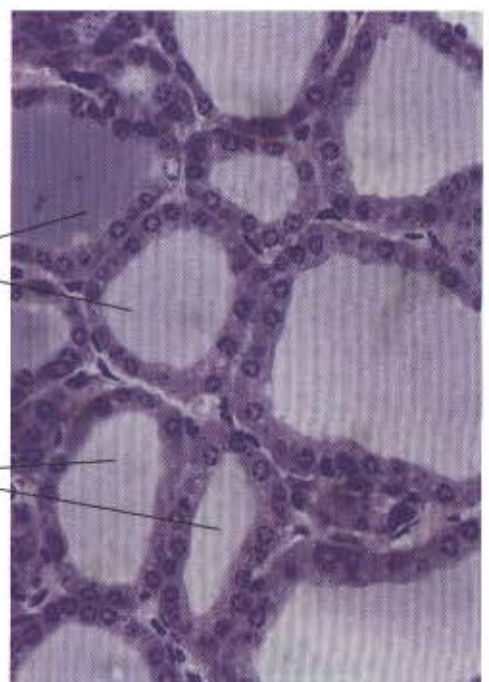



Fig. 4.6
Corte de **glândula endócrina vesicular** (tireóide), constituída por um epitélio secretor geralmente cúbico, envolvendo o colóide que é um depósito de hormônio. Corte fino. Azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

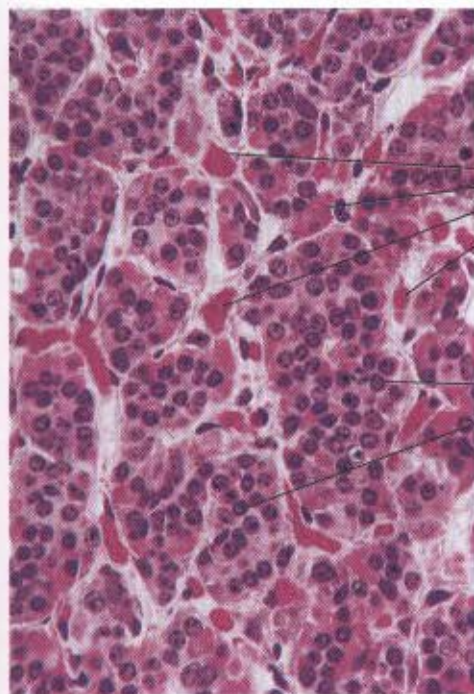



Fig. 4.7
Corte de **glândula endócrina cordonal** (hipófise), que é constituída por cordões celulares entre os quais correm vasos sangüíneos. HE. Pequeno aumento.

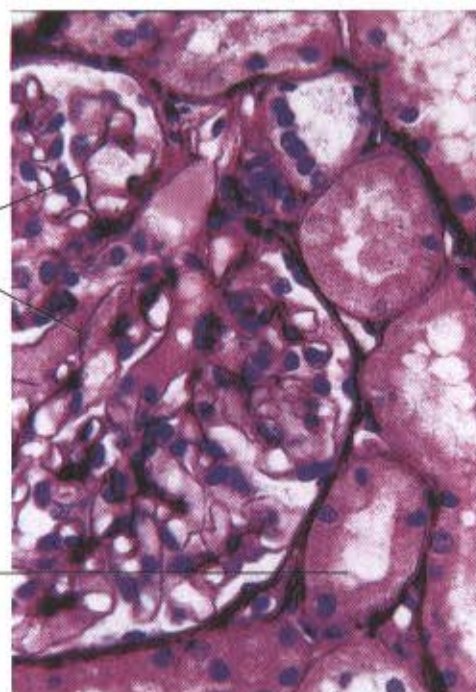



Fig. 4.8
Corte de glomérulo renal onde se observa um tufo de capilares sangüíneos e túbulos renais com suas **membranas basais** coradas. Elas fornecem um apoio às células renais e reforçam a estrutura dos vasos glomerulares, assumindo também a função de filtrar o sangue, produzindo o fluido que vai gerar a urina. Picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.

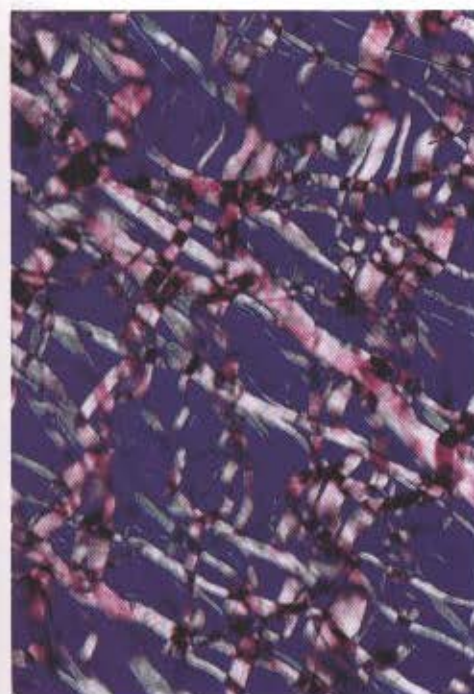



Fig. 5.1
Preparado total de mesentério de rato corado pelo Picrosirius-hematoxilina e fotografado com óptica de polarização. A figura mostra a rede de **fibras colágenas** de vários diâmetros contra um fundo escuro. Aumento médio.

Fig. 5.2
Corte de pele mostrando as delgadas **fibras elásticas** da derme, coradas em negro, dispostas entre as grossas fibras colágenas, em róseo. Coloração eletiva para fibras elásticas e HE. Aumento médio.

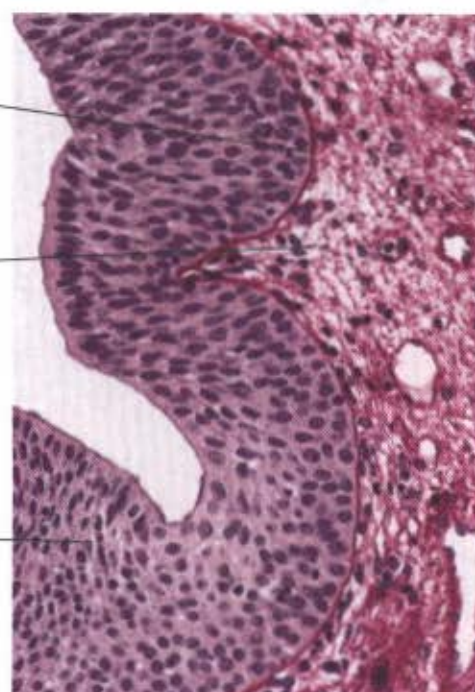



Fig. 5.3
Corte de fígado impregnado pela prata para mostrar as delgadas **fibras reticulares** que se dispõem entre as colunas de células hepáticas. Aumento médio.

Fig. 5.4
Corte de uretra do pênis, mostrando o seu epitélio estratificado em cuja base se observa uma nítida **membrana basal**, separando-o do tecido conjuntivo subjacente. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

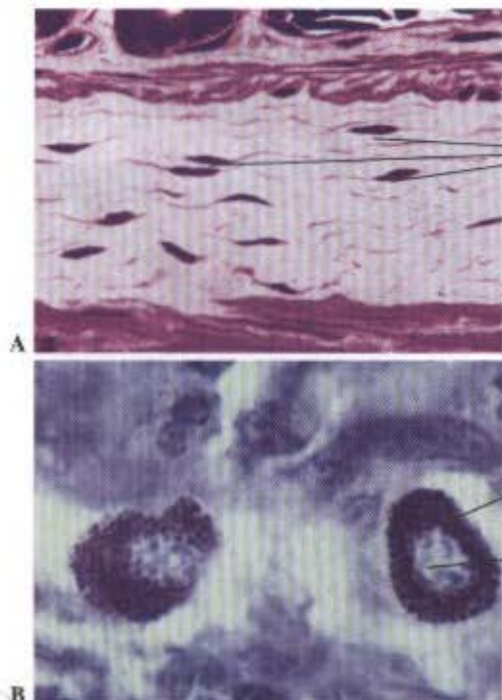



Fig. 5.5
Mostrando, em **A**, **fibroblastos** com seus núcleos alongados, de onde partem delgados prolongamentos citoplasmáticos. Os fibroblastos produzem as fibras e substância amorfa da matriz extracelular. Em **B**, dois **mastócitos** que contêm grânulos intensamente basófilos, devido à presença de glicosaminoglicanas ricas em radicais sulfato e carboxila nos seus grânulos. Estas células participam dos processos alérgicos do organismo. HE. Aumento médio.

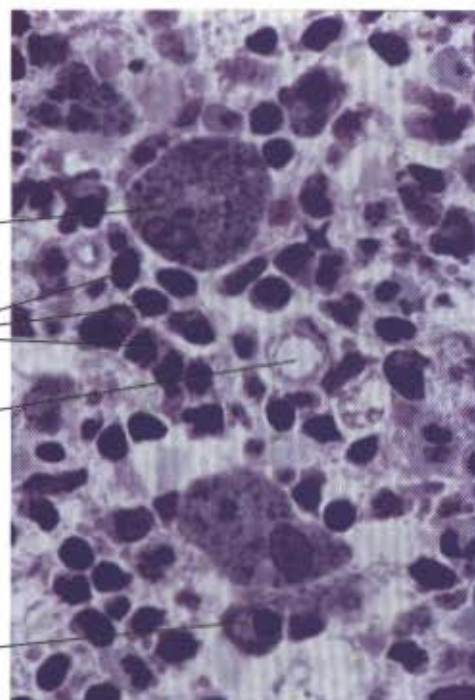



Fig. 5.6
Corte de linfonodo, mostrando dois **macrófagos** com os seus núcleos deslocados para a periferia, devido à quantidade de material fagocitado e em via de digestão intracelular. Corte fino. Azul-de-toluidina. Grande aumento.

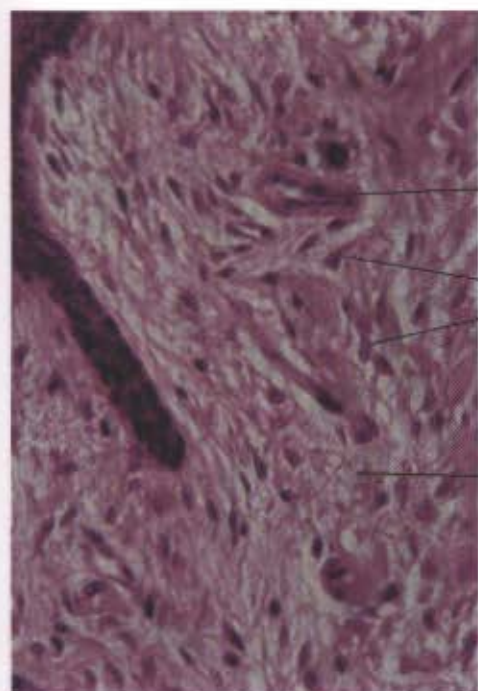



Fig. 5.7
Tecido conjuntivo frouxo (camada papilar da derme - ver Cap. 18). Este tecido tem fibras mais finas e contém mais células por área do que o conjuntivo denso. Ele é mais elástico e maleável que o tecido conjuntivo denso. HE. Aumento médio.

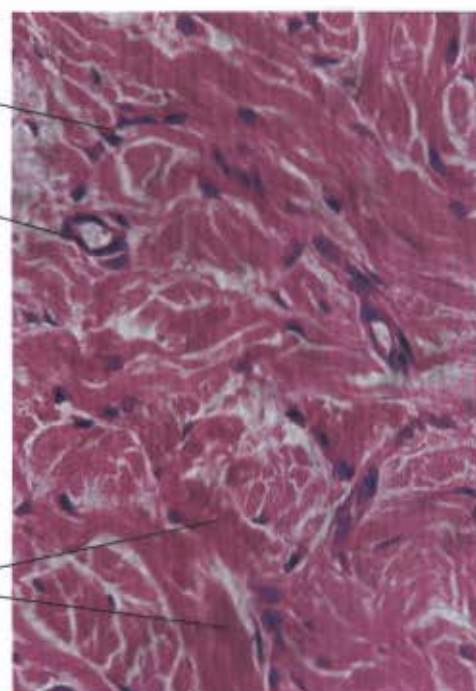



Fig. 5.8
Tecido conjuntivo denso não modelado (camada reticular da derme da pele). É caracterizado por apresentar grossas fibras de colágeno que se dispõem em várias direções e menor número de células por área do que o tecido conjuntivo frouxo. HE. Aumento médio.

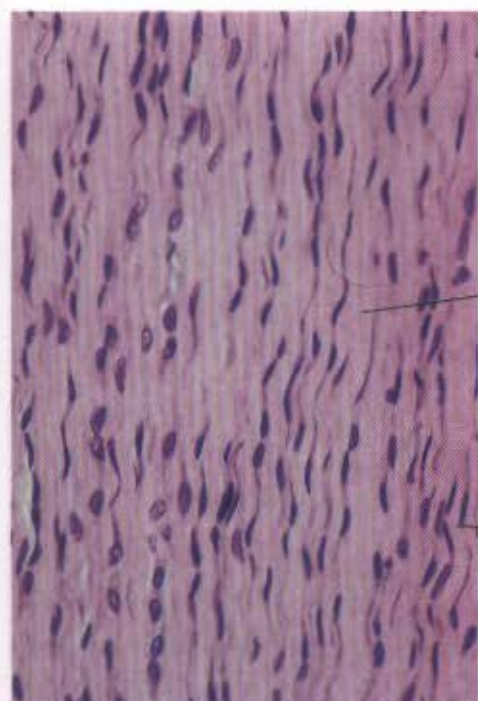



Fig. 5.9
Corte longitudinal de tendão, mostrando fileiras dos núcleos e prolongamentos dos fibroblastos intercalados entre grossas fibras de colágeno. Esta disposição explica a grande resistência dos tendões às trações e ilustra um exemplo de **tecido conjuntivo denso modelado**. HE. Aumento médio.

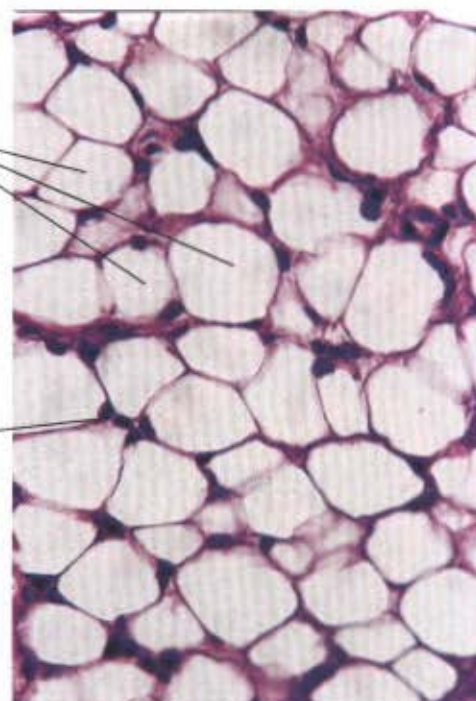



Fig. 6.1
Mostrando o **tecido adiposo unilocular** que aparece como uma rede, devido à dissolução da única gota de gordura presente em cada célula. Esta gotícula desloca o núcleo das células para a periferia. Entre as células há fibras reticulares e capilares sangüíneos. Este tecido constitui a maior reserva de material energético do organismo. HE. Aumento médio.

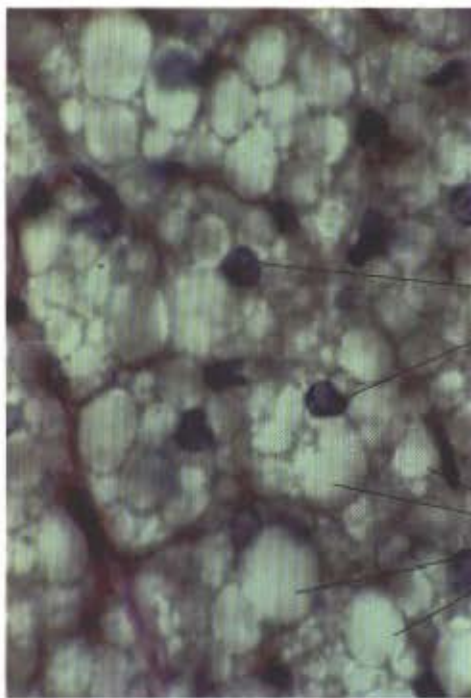



Fig. 6.2
Tecido **adiposo multilocular** caracterizado por apresentar inúmeras gotículas de gordura de tamanho variável em cada célula e um núcleo central em vez de periférico. Este tecido tem a capacidade de, quando necessário, mobilizar esta gordura produzindo calor, localmente, que vai aquecer a região e o sangue que por ele passa. HE. Aumento médio.

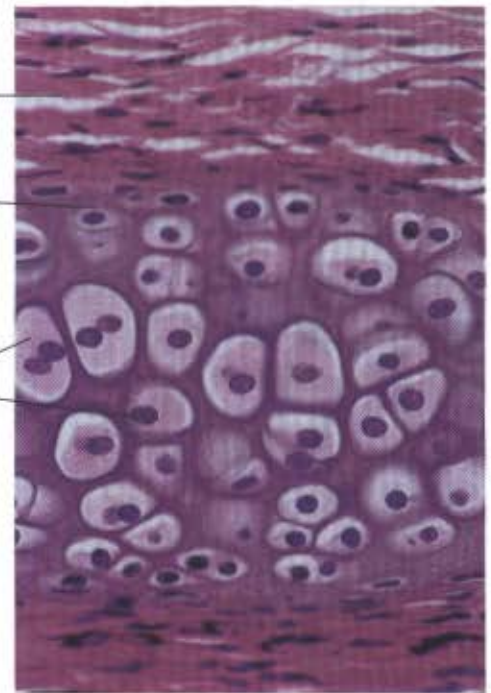



Fig. 7.1
Tecido **cartilaginoso hialino**, mostrando embaixo e em cima o pericôndrio de cujos fibroblastos se originam as células cartilaginosas. Estas se reproduzem, na parte mais profunda do tecido, formando grupos de células. Algumas células apresentam dois núcleos. Devido à sua capacidade de adsorver água, a cartilagem, quando sob pressão, cede provisoriamente a água, funcionando assim como uma mola biomecânica. HE. Aumento médio.

Fig. 7.2
O colágeno da matriz celular das cartilagens não é visível pelos métodos habituais de coloração. Porém, quando corado pelo método da Picrosirius-hematoxilina e visto no microscópio de polarização, o colágeno aparece como estrutura de cor variável que brilha contra um fundo escuro, mostrando que é um componente importante deste tecido. Aumento médio.

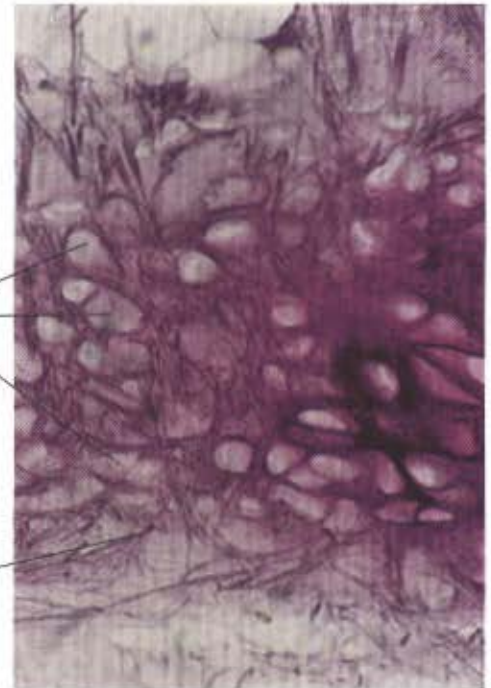



Fig. 7.3
Tecido **cartilaginoso elástico**. Neste tecido, além do colágeno, observam-se fibras elásticas em abundância. Este tipo de cartilagem aparece no pavilhão da orelha e na epiglote. Coloração seletiva para fibras elásticas. Aumento médio.

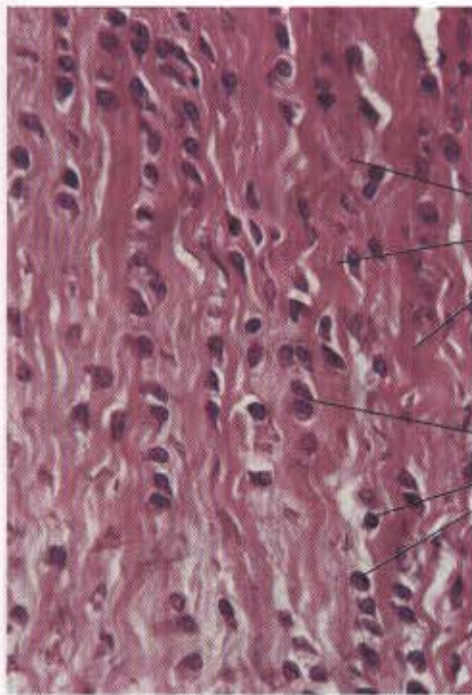



Fig. 7.4
Este corte mostra a inserção de um tendão na cartilagem de um osso. Observar o tecido com características intermediárias entre a cartilagem hialina e o tendão. Nota-se que existem condrócitos ao lado de fibras colágenas sintetizadas por eles. Este colágeno é do tipo I. A presença de condrócitos ao lado de feixes colágenos mostra que se trata de **cartilagem fibrosa** ou fibrocartilagem. HE. Aumento médio.

Fig. 8.1
Corte de abóbada de crânio de animal recém-nascido onde se observa **ossificação** intramembranosa. Observar os **osteoblastos** que envolvem o tecido ósseo por eles produzido. Estas células apresentam citoplasma fortemente basófilo, devido à sua intensa síntese de proteínas (colágeno e proteoglicanas). Os osteoblastos gradualmente ficam presos dentro da matriz óssea, perdem sua basofilia e se transformam em **osteócitos**. Corte fino. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

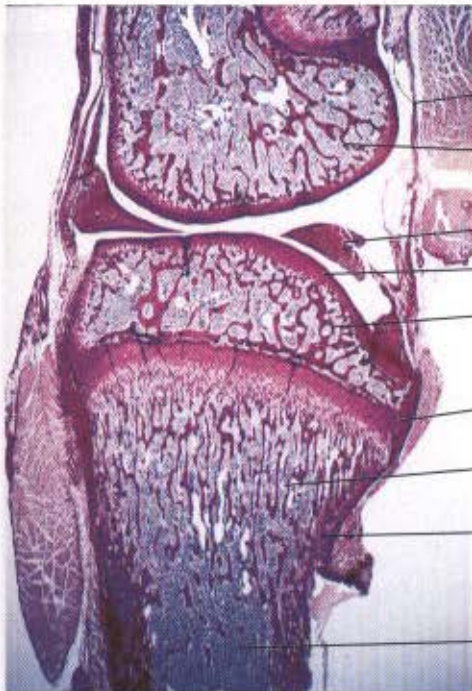



Fig. 8.2
Corte de joelho de animal jovem, mostrando os seus principais componentes. A presença de cartilagem mostra que se trata de animal jovem em fase de crescimento. Picrosirius-hematoxilina. Pequeno aumento.

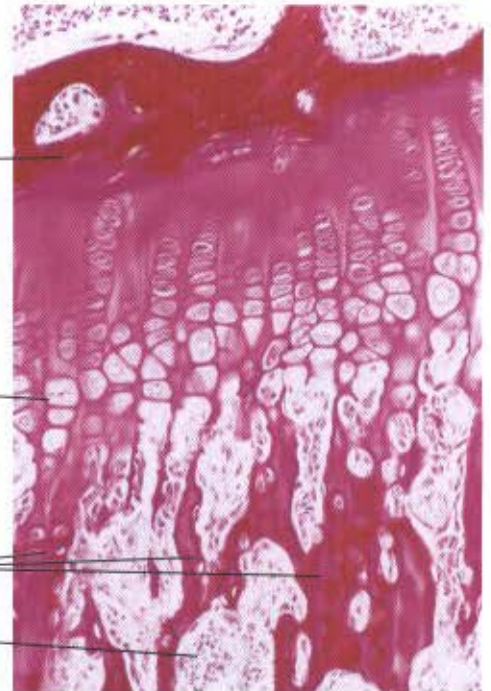



Fig. 8.3
Corte de joelho mostrando a área onde se encontra a **cartilagem de conjugação**. Observe o aspecto seriado da cartilagem cujas células crescem progressivamente de tamanho, sendo destruídas, ficando apenas a matriz extracelular cartilaginosa (em azul) sobre a qual ocorre o processo de **ossificação endocondrial**. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

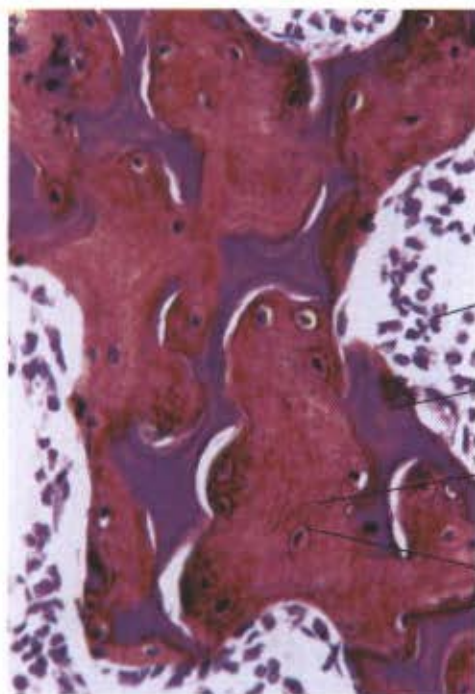



Fig. 8.4
Corte mostrando uma espícula onde está se processando a **ossificação endocondral**. Em azul, a matriz cartilaginosa sem células, envolta por tecido ósseo recém-formado, vermelho, com osteócitos no seu interior. Ao redor, medula óssea. Picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.

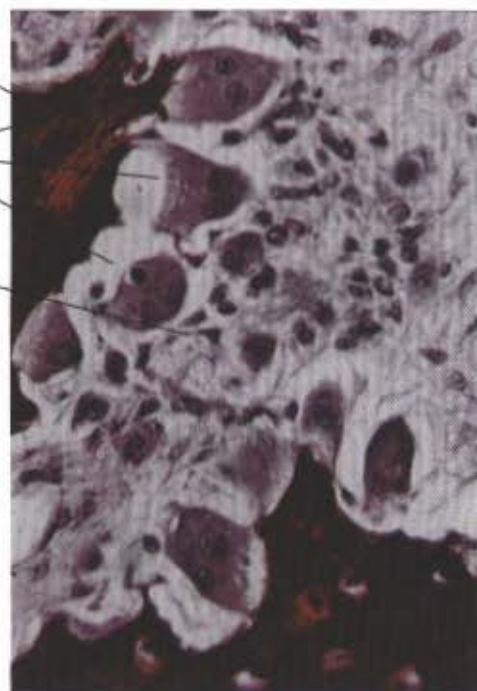



Fig. 8.5
Corte de zona de transição entre osso (vermelho) e medula óssea. Observe 6 **osteoclastos** que foram destacados do osso devido à retração no tecido durante a técnica. São células gigantes multinucleadas cuja função é corroer o tecido ósseo, contribuindo assim para a sua constante remodelação. Observe que o osso apresenta-se deprimido nas regiões onde estavam os osteoclastos antes da retração. Estas células fazem parte do sistema mononuclear fagocitário. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

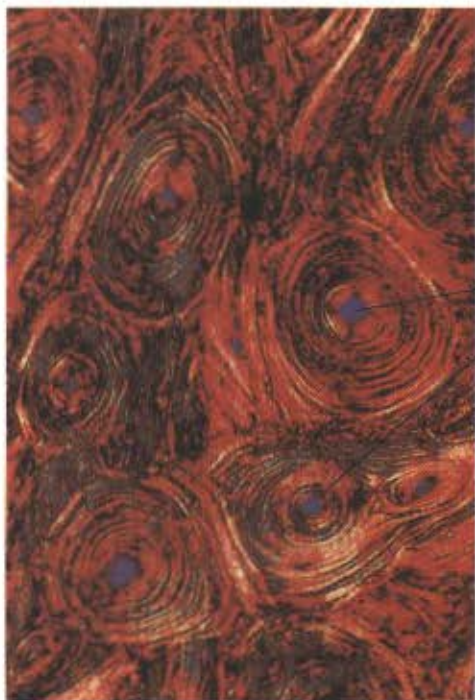



Fig. 8.6
Corte de **osso compacto** descalcificado, corado e visto em microscopia de polarização. Observe a alternância de faixas escuras e faixas brilhantes em torno dos **sistemas de Havers**. Mostra, assim, que existe alternância na orientação das fibras de colágeno nas suas lamelas, já que o colágeno só é birrefringente em corte longitudinal. Picrosirius polarização. Pequeno aumento.

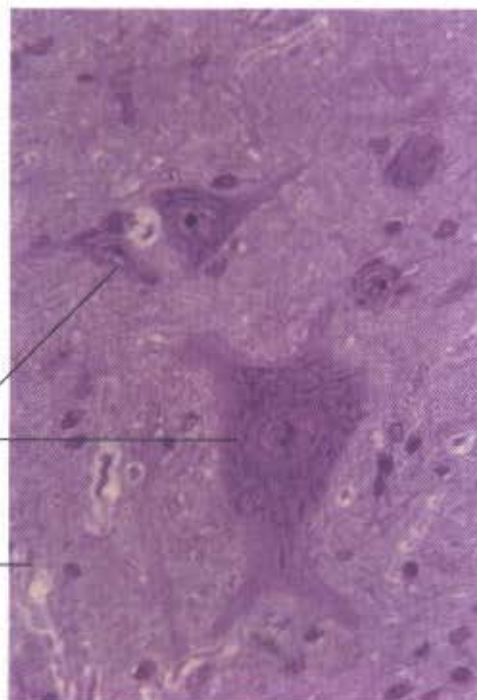



Fig. 9.1
Corte de substância cinzenta da medula espinhal mostrando três corpos celulares de **neurônio** da medula. São células grandes que apresentam corpúsculos de Nissl (polirribossomos e retículo endoplasmático rugoso) no seu citoplasma, indicando intensa síntese protéica. Observe inúmeros pequenos núcleos de células gliais e estruturas fibrosas curtas que são dendritos e axônios cortados em várias direções. HE. Aumento médio.

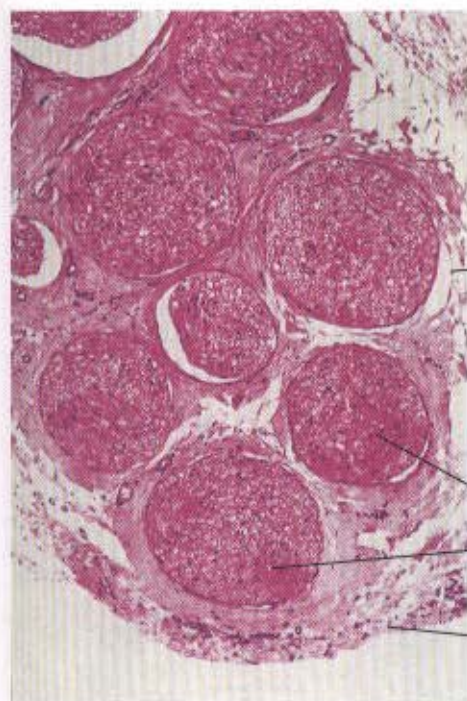



Fig. 9.2
Corte transversal de **nervo** em pequeno aumento, mostrando vários feixes de **axônios** envoltos pelo perineuro e endoneuro. Estas estruturas de tecido conjuntivo fazem parte do arcabouço estrutural do nervo. HE. Pequeno aumento.

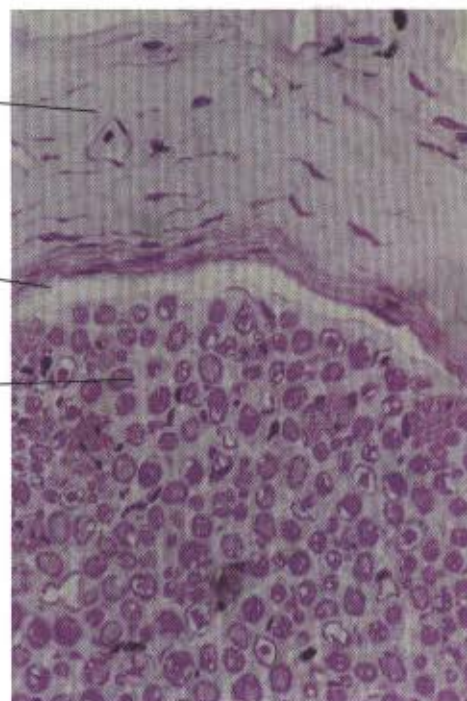



Fig. 9.3
Em maior aumento observa-se o **epineuro**, que apresenta grossas fibras de colágeno, fibroblastos e capilares sangüíneos. Abaixo, o **perineuro**, que é constituído por várias camadas de células achatadas, formando uma barreira que impede a penetração de substâncias estranhas e micróbios nos nervos. A maioria dos axônios é mielinizada e o espaço entre eles é ocupado pelo **endoneuro**, estrutura constituída por delgadas fibras de colágeno. HE. Aumento médio.

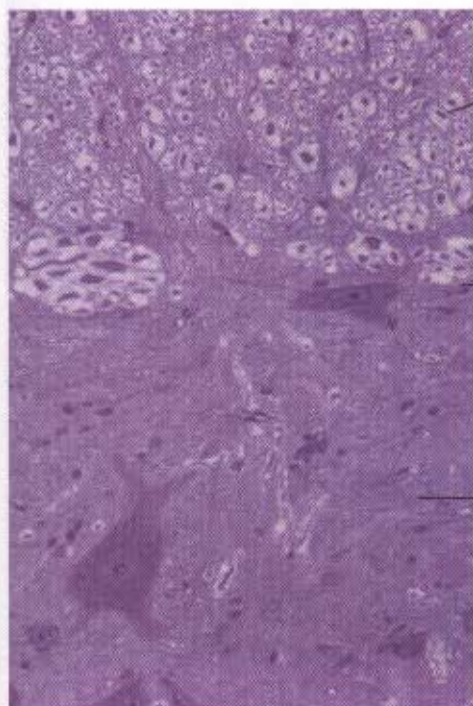



Fig. 9.4
Mostrando uma zona de transição entre a **substância cinzenta** do sistema nervoso (embaixo), constituída por neurônios e células da glia (cujos núcleos são bem visíveis), e a **substância branca** (em cima), sem neurônios, poucos núcleos de glia e axônios mielinizados, cortados em várias direções. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

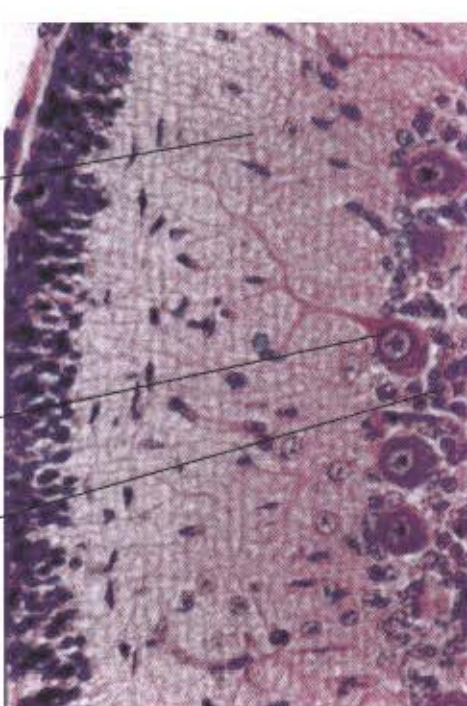



Fig. 9.5
Corte da **córtex do cerebelo**, mostrando a camada molecular, a camada de células de Purkinje e a camada granulosa. Os dendritos das células de Purkinje assumem a forma de galhos de uma árvore, dispostos em leque, estabelecendo grande número de sinapses que podem atingir até a 200.000. HE. Aumento pequeno.

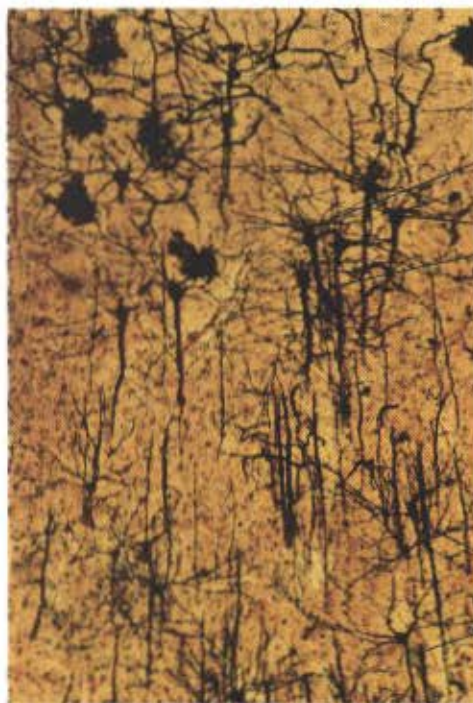



Fig. 9.6
Mostrando aspecto da córtex cerebral, após impregnação por sais de prata. Estas técnicas, por motivo desconhecido, impregnam apenas algumas células. Nesta região, aparecem bem as grandes células chamadas de **piramidais** que emitem, cada uma, vários dendritos e um axônio. Pequeno aumento.

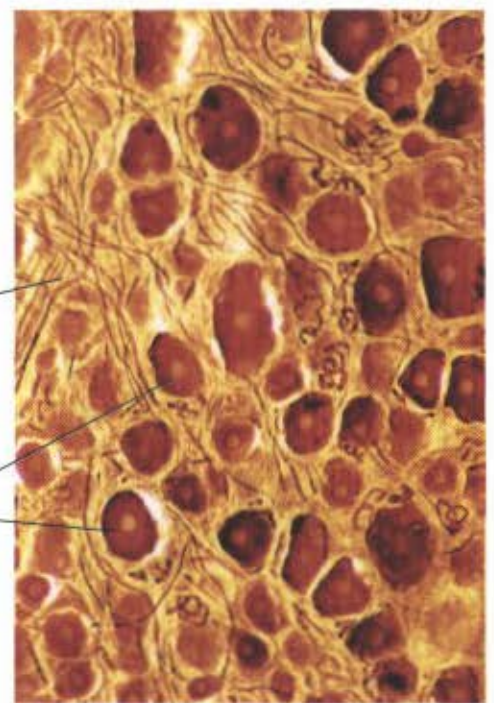



Fig. 9.7
Corte de um gânglio espinhal, impregnado pela prata, mostrando corpos celulares redondos, **pseudo-unipolares** entre os quais aparecem seus prolongamentos. Células gliais chamadas de **células satélites**, dispostas entre os corpos celulares, não são visíveis neste preparado, mas seus núcleos são bem visíveis na Fig. 1.2 do mesmo tipo de gânglio, diferentemente corado. Aumento médio.

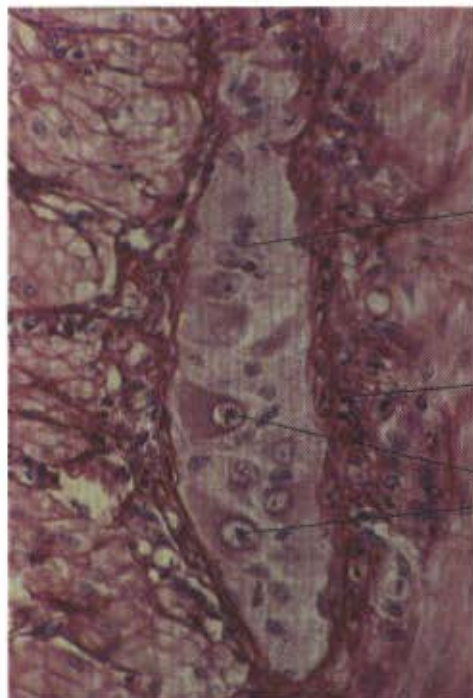



Fig. 9.8
Corte de intestino, onde se observa, entre as camadas musculares externa e interna, um grupo de células nervosas formando um **gânglio mioentérico**, cujos neurônios são reconhecidos pelo seu tamanho. Os núcleos pequenos são células satélites (gliais). As fibras vermelhas que envolvem o gânglio são de colágeno, Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

Fig. 9.9
Preparado de imuno-histoquímica, onde o gânglio mioentérico foi caracterizado devido à sua reação com um anticorpo contra enolase, enzima seletiva para o sistema nervoso. Aumento médio.

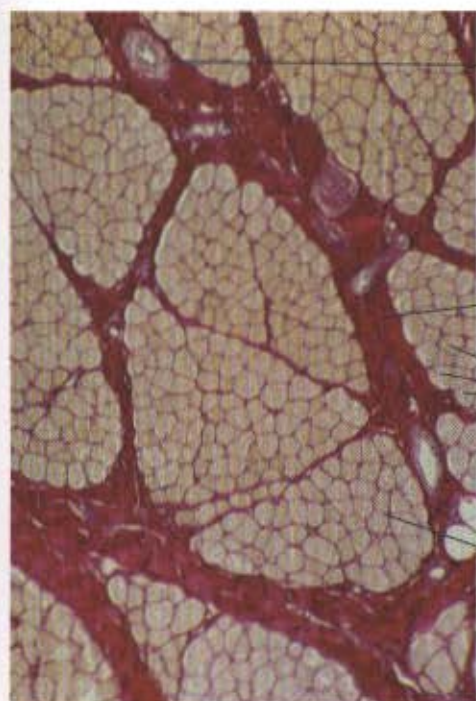



Fig. 10.1
Corte transversal de **músculo estriado esquelético**, corado com método específico para o colágeno (vermelho), mostrando nitidamente o **perimísio** que envolve feixes de fibras musculares cortados transversalmente. O **endomísio** separa individualmente cada fibra muscular. Picrosirius-hematoxilina. Pequeno aumento.

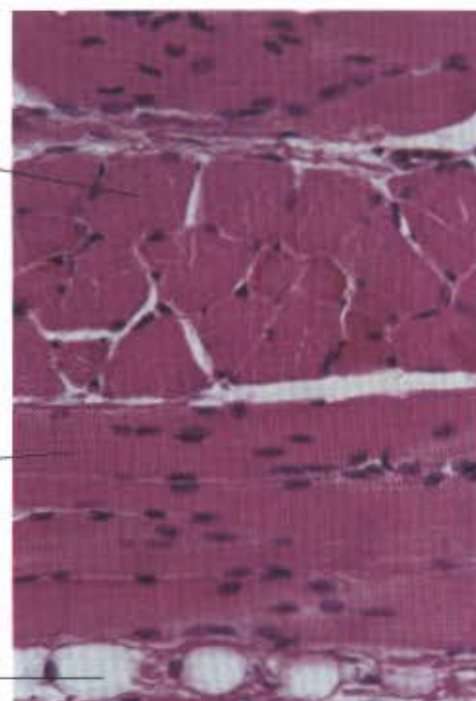



Fig. 10.2
Corte de língua, mostrando **fibras musculares esqueléticas** seccionadas longitudinal e transversalmente. Observe a estriação no corte longitudinal e a disposição periférica dos núcleos no corte transversal. HE. Aumento médio.

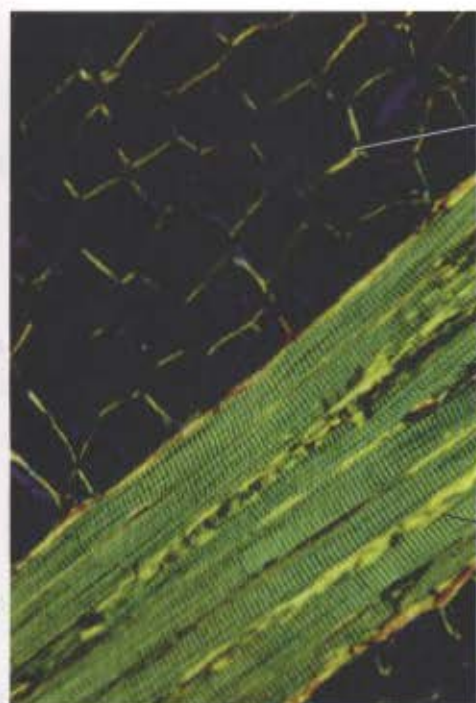



Fig. 10.3
Corte de língua, corado pelo método da Picrosirius-hematoxilina e observado em microscopia de polarização. Observe as delgadas fibras de colágeno no endomísio, no corte transversal, e a nítida estriação no corte longitudinal. As estrias claras são devido à forte birrefringência das moléculas de miosina orientadas. Entre as fibras musculares, fibras de colágeno intensamente birrefringentes. As estrias escuras correspondem às estrias I e são constituídas por actina, que tem fraca birrefringência. Aumento médio.

Fig. 10.4
Mostrando **músculo estriado cardíaco** cortado longitudinalmente. Observe a estriação transversal das células musculares e os **discos intercalares**, zona onde as células cardíacas vizinhas prendem-se umas às outras. Aí também ocorre a transferência do estímulo contráctil entre células vizinhas. Hematoxilina férrica. Aumento médio.

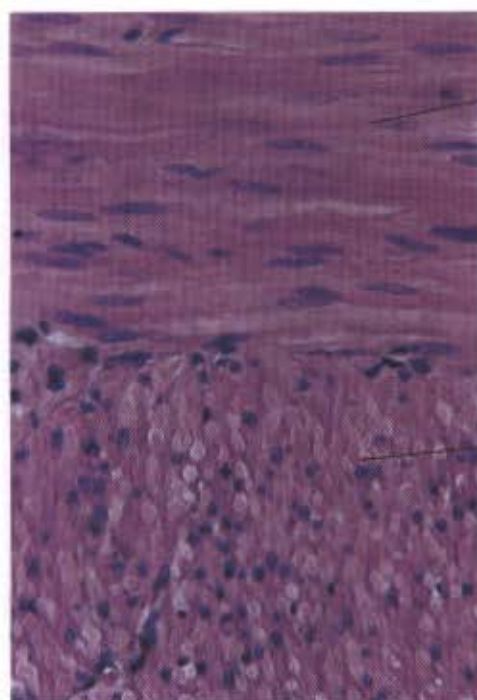



Fig. 10.5
Corte da parede muscular de intestino, mostrando **músculo liso** em corte longitudinal e transversal. HE. Aumento médio.

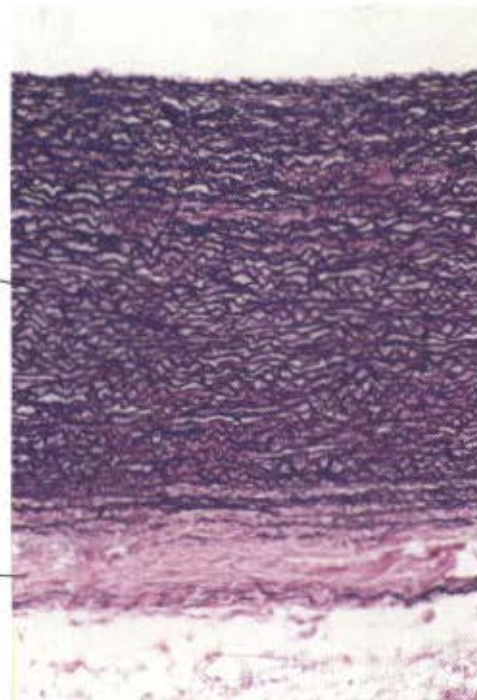



Fig. 11.1
Corte de **artéria elástica** (de grande calibre), mostrando as suas camadas constituintes. Estas artérias, devido à grande quantidade de lamelas de elastina, apresentam propriedades físicas que permitem absorver as contínuas diferenças de pressão que ocorrem nas artérias situadas perto do coração. Coloração eletiva para elastina. Pequeno aumento.

Fig. 11.2
Artéria muscular, em cuja constituição predominam células musculares lisas. São artérias de médio calibre, situam-se afastadas do coração e a sua musculatura contribui para regular a circulação e manter a pressão arterial. Coloração eletiva para elastina. Aumento pequeno.

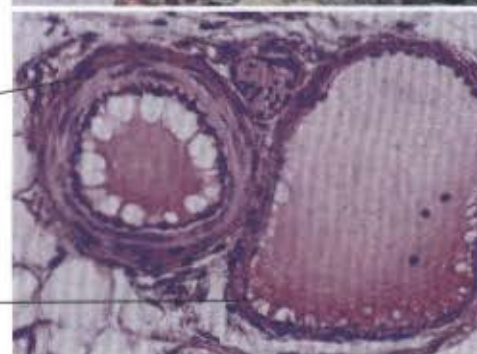
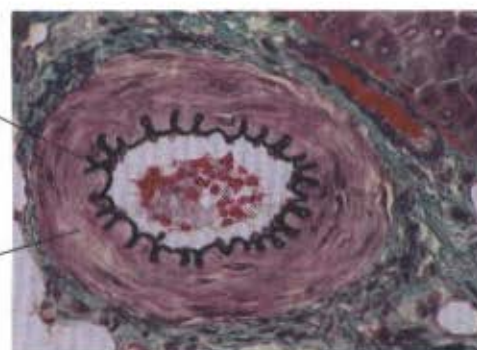



Fig. 11.3
Mostrando **arteríola** em **A**. Em **B**, uma arteríola à esquerda e uma **vênula** à direita. Observe a camada muscular, bem evidente, das arteríolas que é responsável pelas suas paredes mais espessas que nas vênulas. **A** é de um preparado de G. Gomori, corado por método eletivo para elastina. Aumentos médios.

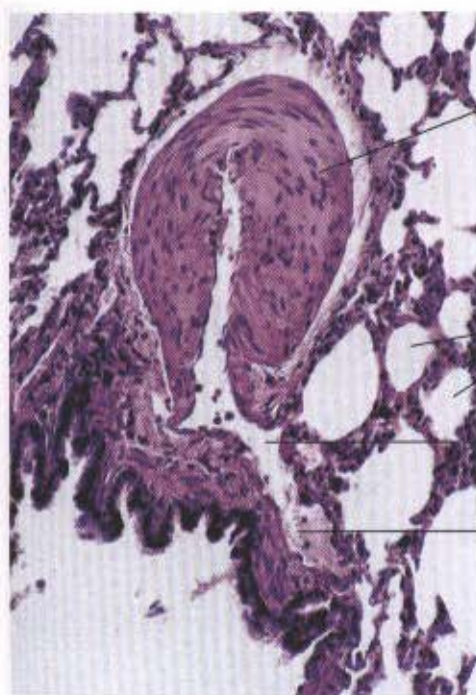



Fig. 11.4
Corte de pulmão, mostrando uma **anostomose arteriovenosa**, caracterizada por espessamento da camada muscular da arteríola, antes de sua desembocadura para a veia. Estas estruturas têm importante papel na regulação da circulação local, em vários órgãos. HE. Aumento médio.

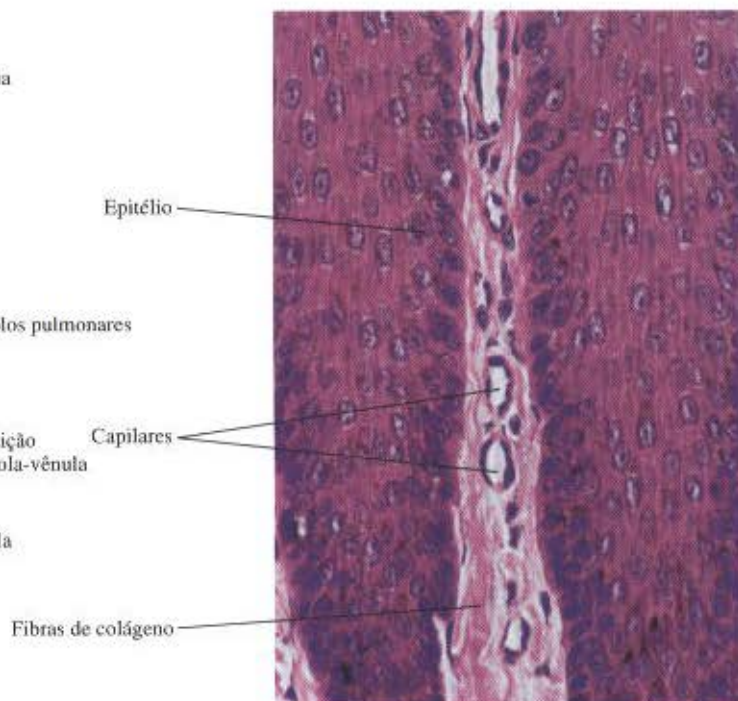



Fig. 11.5
Corte de língua, mostrando delgados **capilares sangüíneos** em corte transversal e oblíquo, envoltos por fibras colágenas róseas. Dos dois lados, o epitélio estratificado da língua. HE. Aumento médio.

A1 B1 A2 C1 A3 C2

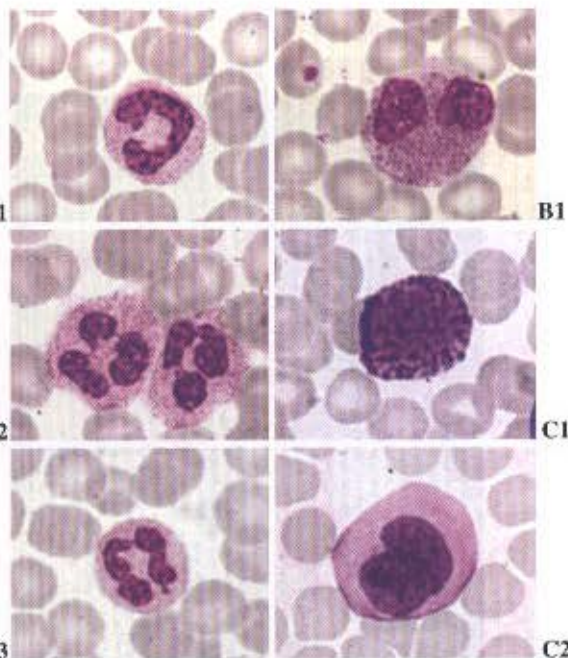



Fig. 12.1
A1, A2 e **A3** Fotografias de esfregaço de sangue humano, mostrando quatro **granulócitos neutrófilos**. A célula, em **A1**, é um neutrófilo imaturo, cujo núcleo, em ferradura (bastonete), ainda não se segmentou como já ocorreu nas células **A2** e **A3**. A célula, em **A3**, é de paciente do sexo feminino e mostra bem a cromatina sexual, sob a forma de saliência do núcleo. Estas figuras e as seguintes foram coradas pelo corante de Leishman e fotografadas em grande aumento.
B1 Mostrando um **granulócito eosinófilo** com seu núcleo bilobulado característico e grânulos grosseiros corados na cor rosa pela eosina.
C1 Granulócito basófilo com os grânulos fortemente corados em roxo por corante básico.
C2 Monócito.

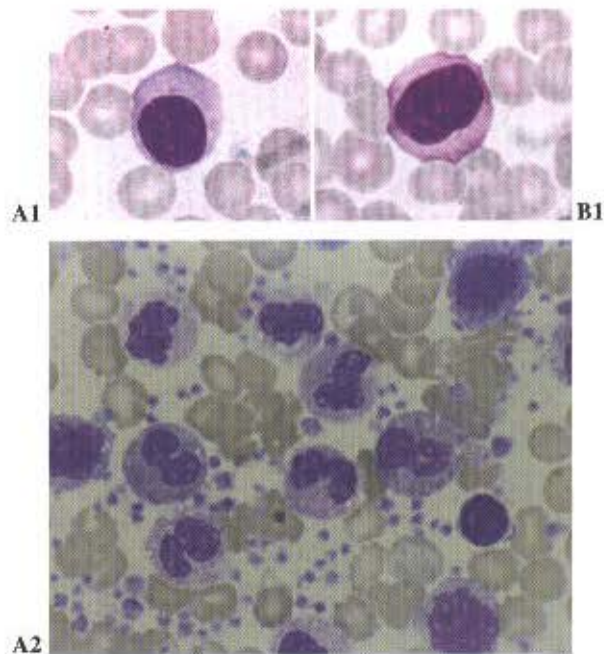



Fig. 12.2
A1 e **B1 Linfócitos** de vários tamanhos. Os linfócitos são menores que os monócitos, têm núcleo redondo e menos citoplasma. Não apresentam núcleo em ferradura e com cromatina frouxa, característica dos monócitos.
A2 Mostrando micrografia de nata leucocitária obtida por processo que separa os eritrócitos dos leucócitos por centrifugação. Observar vários leucócitos no mesmo campo com eritrócitos e muitas plaquetas. Estes preparados são muito didáticos para o ensino de células do sangue.

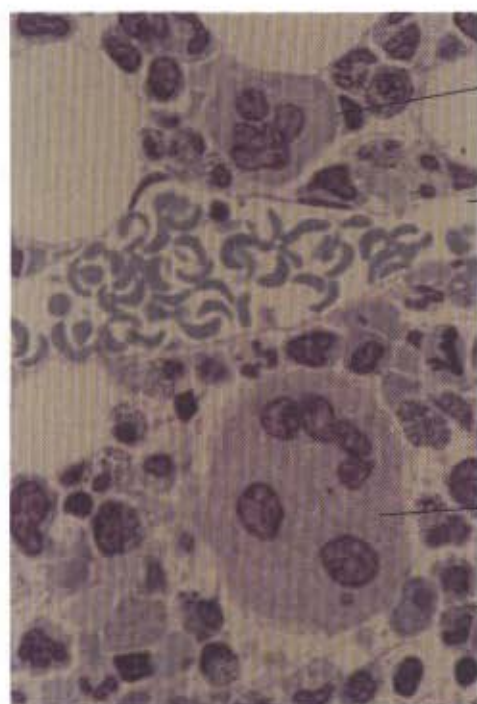
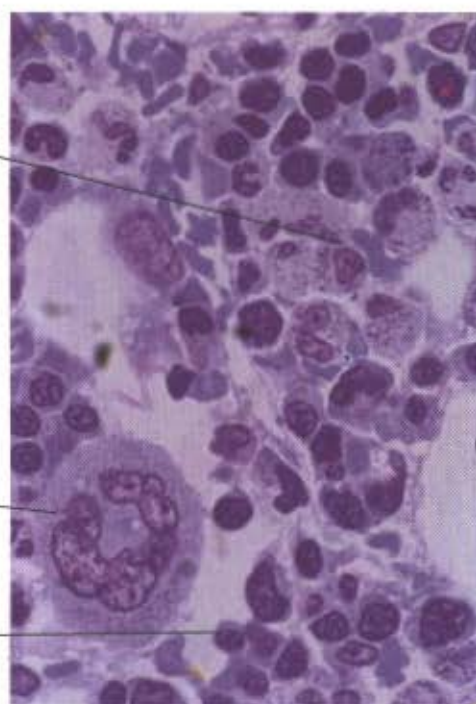



Fig. 13.1
Corte de **medula óssea**. Observe a delgada parede do capilar. Corte de 1 μm. Corante de Rosenfeld. Grande aumento.

Fig. 13.2
Corte de **medula óssea**. Corte de 1 μm. Corante de Rosenfeld. Grande aumento.

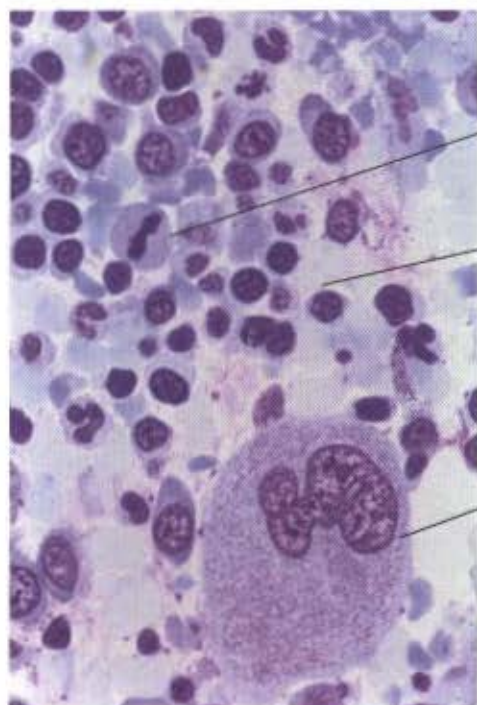
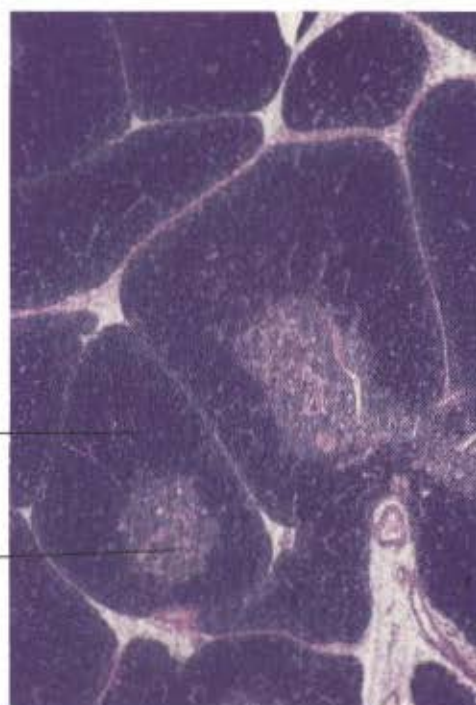



Fig. 13.3
Corte de medula óssea mostrando megacariócitos, células adiposas e granulócitos em várias fases de desenvolvimento. Corte de 1 μm. Corante de Rosenfeld.

Fig. 14.1
Corte de **timo**, mostrando as suas regiões cortical e medular. HE. Pequeno aumento.

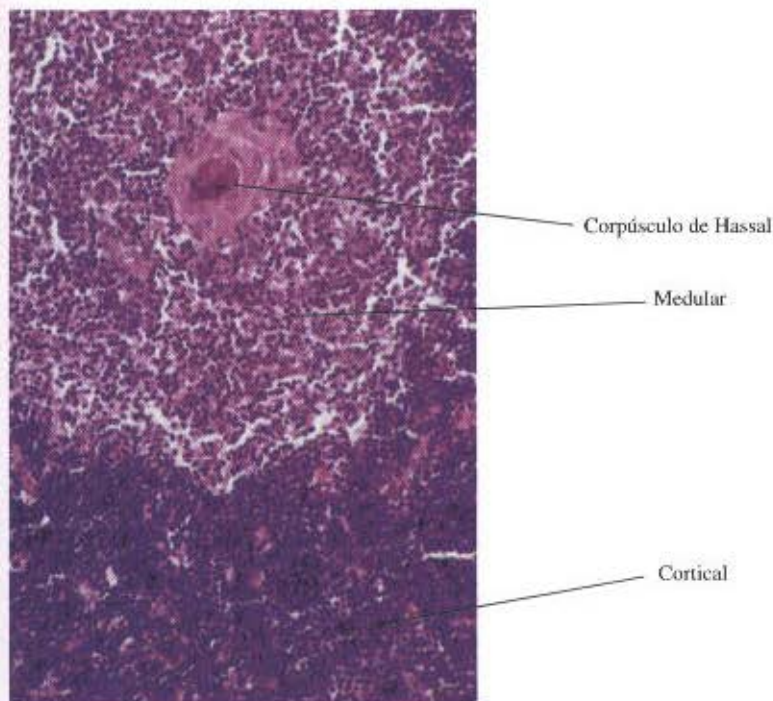



Fig. 14.2
Timo em aumento médio com **corpúsculo de Hassal** (células epiteliais pavimentosas dispostas concentricamente). Azul-de-toluidina. Aumento médio.

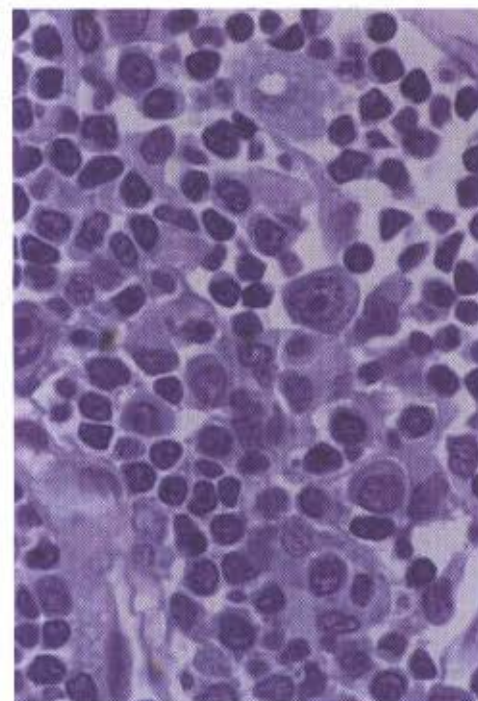



Fig. 14.3
Corte de linfonodo mostrando células linfóides em várias fases de desenvolvimento. As células grandes de núcleo grande com nucléolo estão em fase reprodutiva gerando os linfócitos maduros de núcleo escuro pequeno e com pouco citoplasma. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

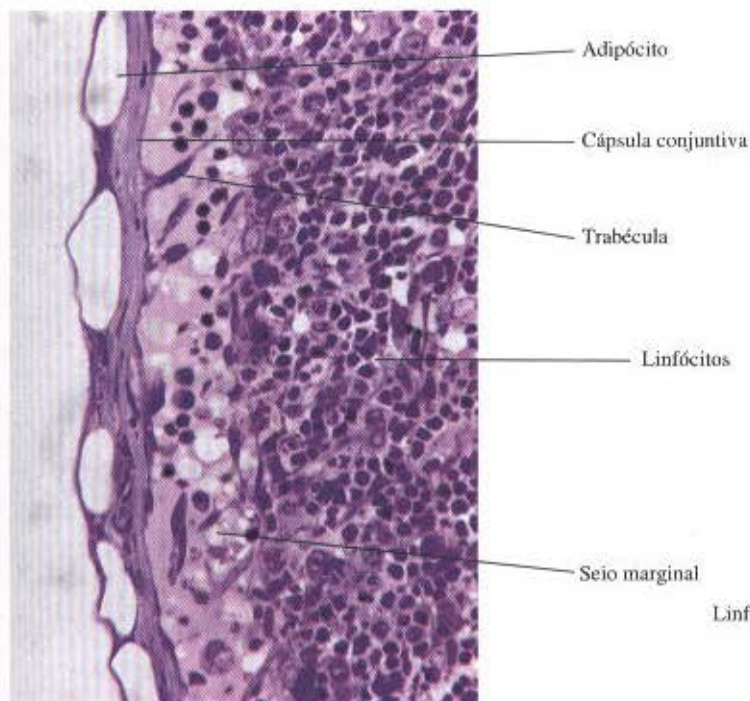



Fig. 14.4
Mostrando o **seio marginal de um linfonodo**. Trabéculas atravessando o seio prendem a região cortical à cápsula do linfonodo. No seio, observam-se linfócitos. Na parede interna do seio, macrófagos. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

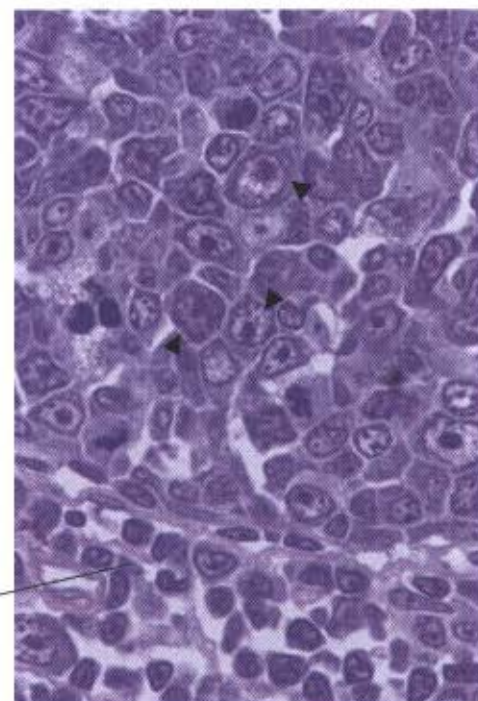



Fig. 14.5
Nódulo linfóide, cuja região central mais clara (centro germinativo) é basicamente constituída por células linfóides em proliferação (imunoblastos) (pontas de seta) que vão gerar linfócitos que migram para a periferia do nódulo (região mais escura). Azul-de-toluidina. Aumento médio.

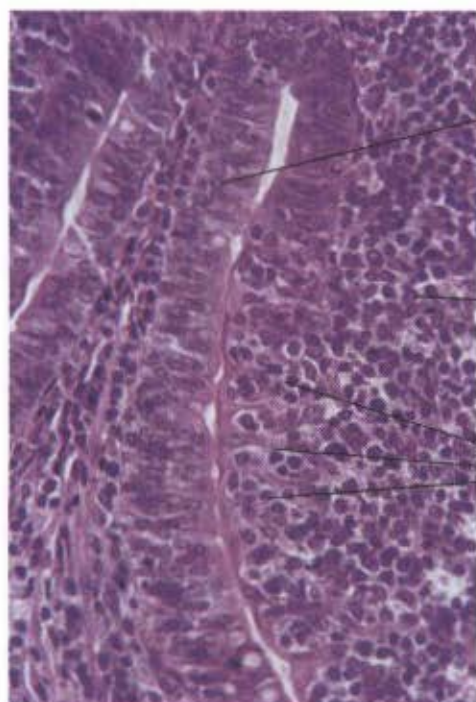



Fig. 14.6
Corte de intestino delgado, mostrando à direita o epitélio que recobre um nódulo linfático de uma placa de Peyer. As células, nesta região, são as **células M** (apresentadoras de antígeno), que cobrem grupos de linfócitos. Compare com as células de absorção das vilosidades à esquerda, que são prismáticas, intercalando com células caliciformes. HE. Aumento médio.

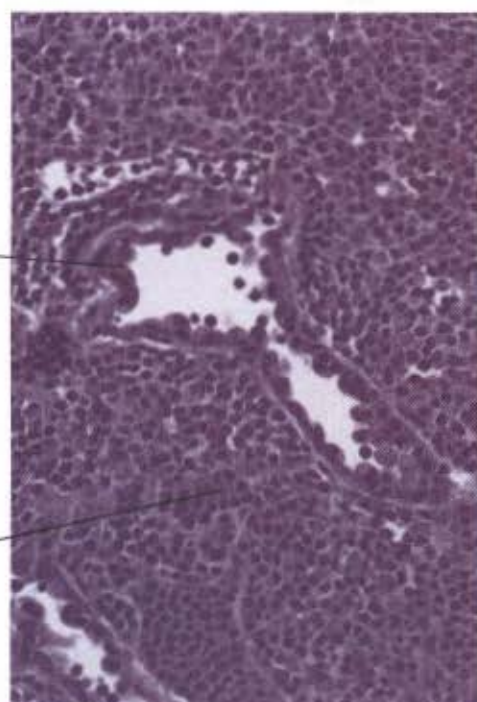
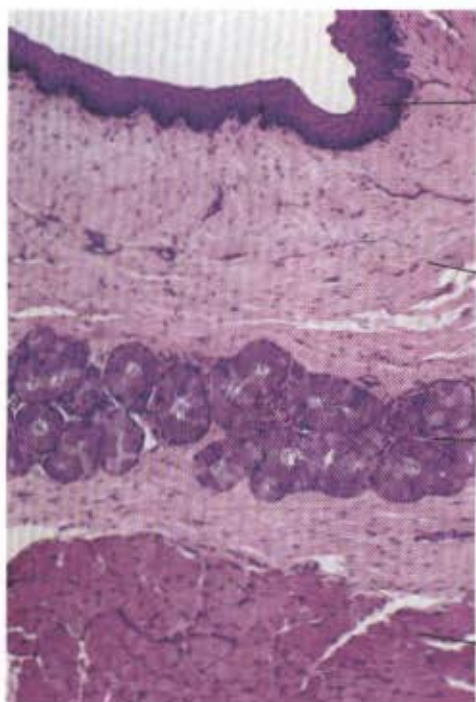



Fig. 14.7
Corte de linfonodo em cuja região medular se observa uma vênula com **endotélio cubóide**. Observe linfócitos de núcleo escuro, atravessando a parede da vênula, cujo endotélio tem núcleo claro. Admite-se que o endotélio destas vênulas contém receptores que interagem com glicoproteínas da membrana plasmática dos linfócitos, regulando a entrada de determinados linfócitos para dentro dos linfonodos. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado

Tecido conjuntivo

Glândulas esofágicas. Lubrificação

Músculo estriado esquelético. Movimento

Epitélio superficial. Proteção

Fossetas

Glândulas fúndicas. Secreção de ácido clorídrico e pepsina

Muscular da mucosa. Movimento

Muscular. Movimento

Fig. 15.1
Corte de **esôfago**, mostrando seus tecidos constituintes. HE. Pequeno aumento.

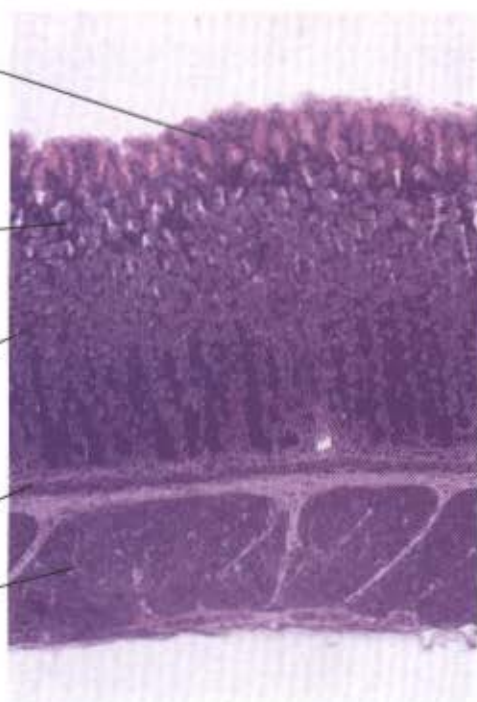



Fig. 15.2
Corte de **estômago**. Azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

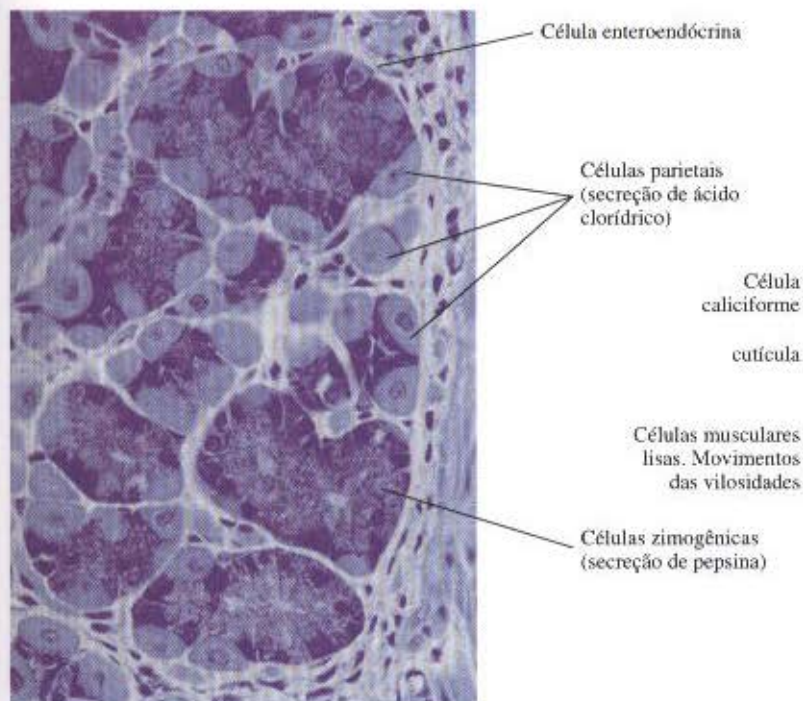



Fig. 15.3
Mostrando as células **parietais** e **zimogênicas** das glândulas fúndicas do estômago. HE. Aumento médio.

Fig. 15.4
Vilosidades intestinais com o seu eixo músculo conjuntivo vascular revestido por células caliciformes e células absortivas com a sua cutícula característica. A cutícula é constituída por microvilos, onde se localizam as dissacaridases e dipeptidases, responsáveis pela digestão terminal das proteínas e glicídeos. Método do PAS (Periodic-Acid-Schiff). Aumento médio.

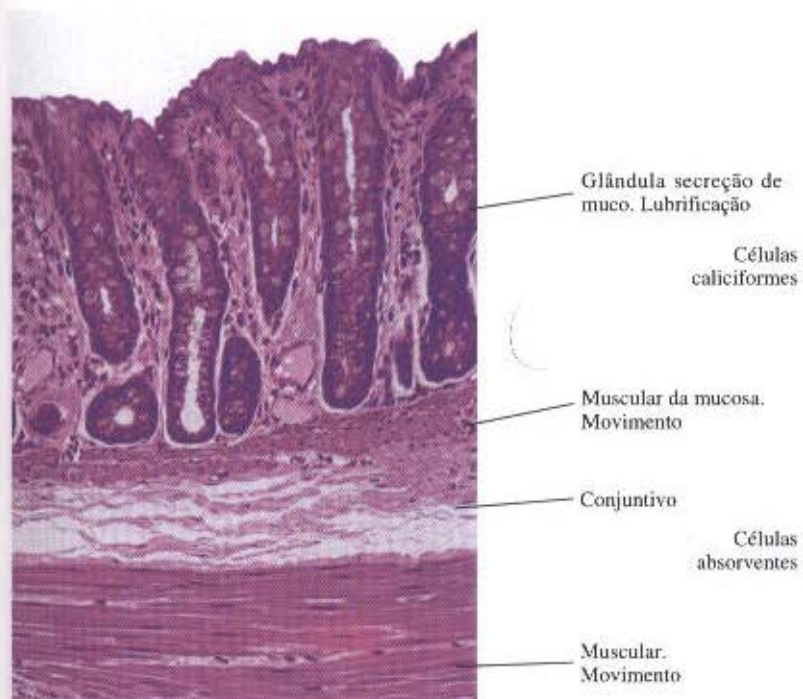



Fig. 15.5
Corte de **intestino grosso**, mostrando seus componentes. Abundância de células caliciformes, produtoras do muco que lubrifica esta parte do tubo digestivo, intercaladas com células absorventes. HE. Pequeno aumento.

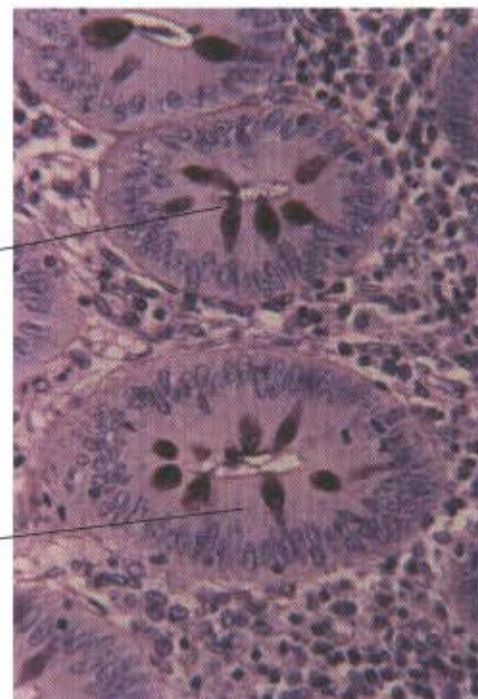



Fig. 15.6
Corte transversal das **glândulas do intestino grosso**, mostrando as suas células caliciformes e absorventes. Estas absorvem grande parte da água que vem do intestino delgado com a porção não absorvida dos alimentos ingeridos. Método do PAS (Periodic-Acid-Schiff). Aumento médio.

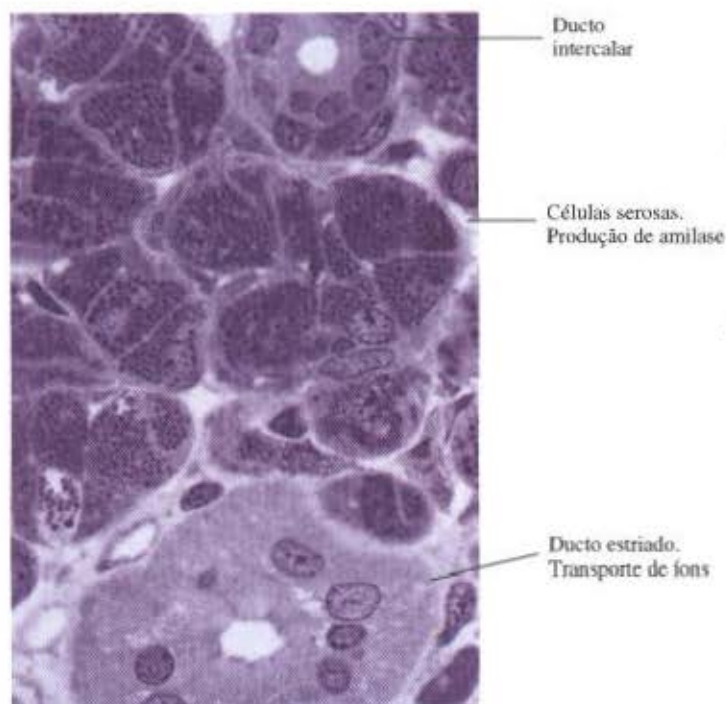



Fig. 16.1
Corte de **glândula salivar parótida**, mostrando os seus ácinos constituídos por células serosas com típicos grânulos de secreção e um ducto estriado. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

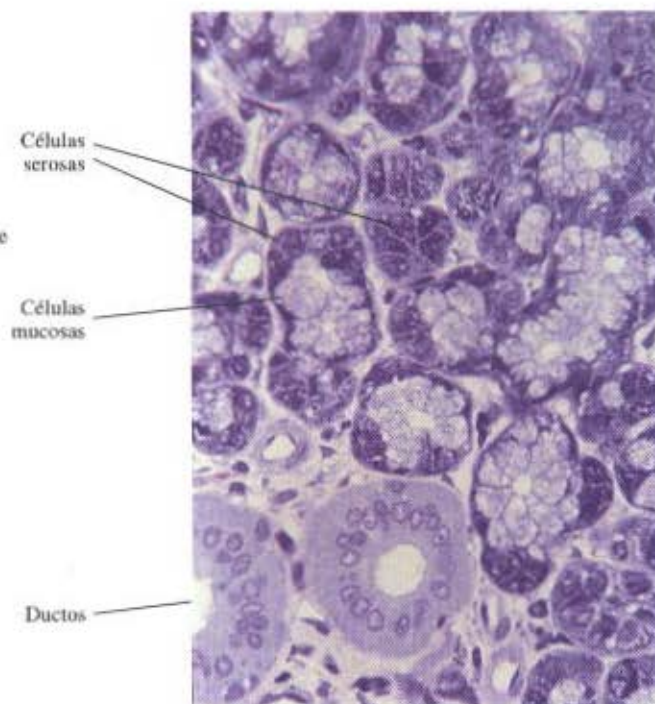



Fig. 16.2
Corte de **glândula salivar submandibular** com a sua estrutura túbulo-acinosa típica, constituída por células mucosas na porção tubular e serosas nos ácinos. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

Arteríola. Parede espessa
Vaso linfático. Parede só endotélio
Conjuntivo. Fibras de colágeno suporte
Ducto biliar. Transporte de bile
Vaso linfático
Vênula. Parede delgada

Capilar sinusóide abrindo na veia centrolobular
Veia centrolobular sangue venoso

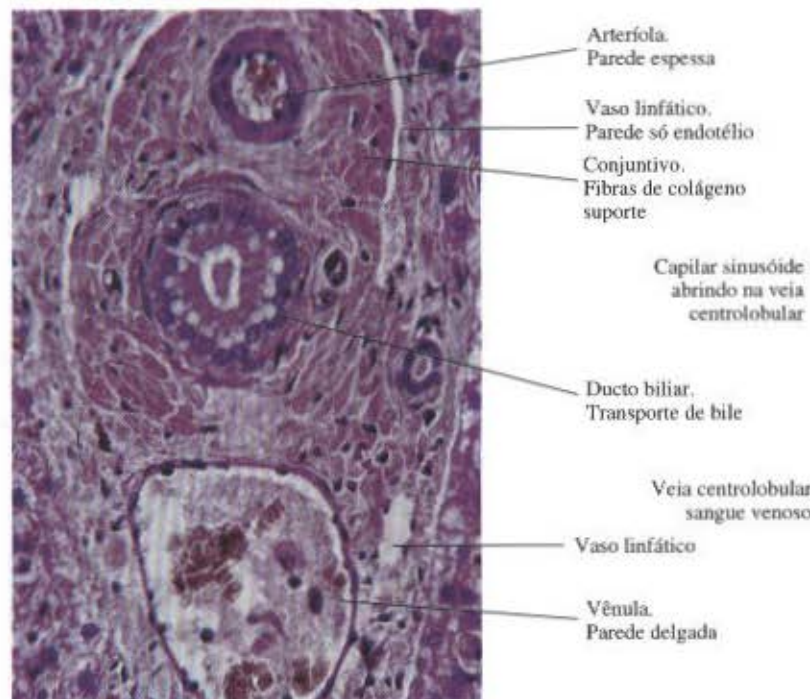



Fig. 16.3
Corte de **fígado**, mostrando os constituintes de um típico espaço porta. HE. Aumento médio.

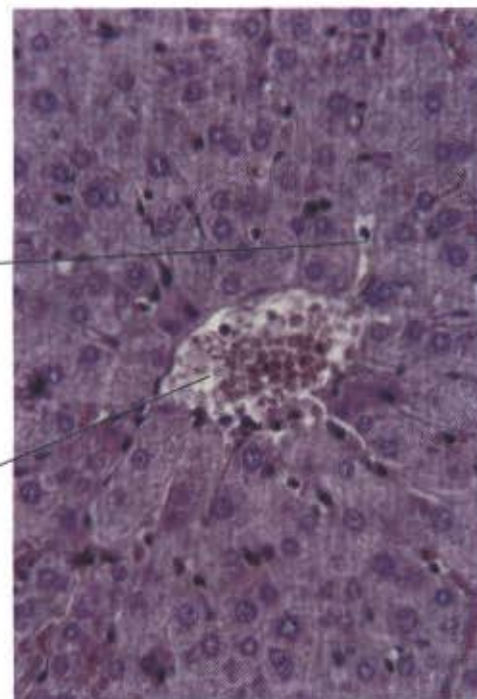



Fig. 16.4
Mostrando uma **veia centrolobular** do fígado caracterizada pela sua parede extremamente delgada, quase inexistente. HE. Aumento médio.

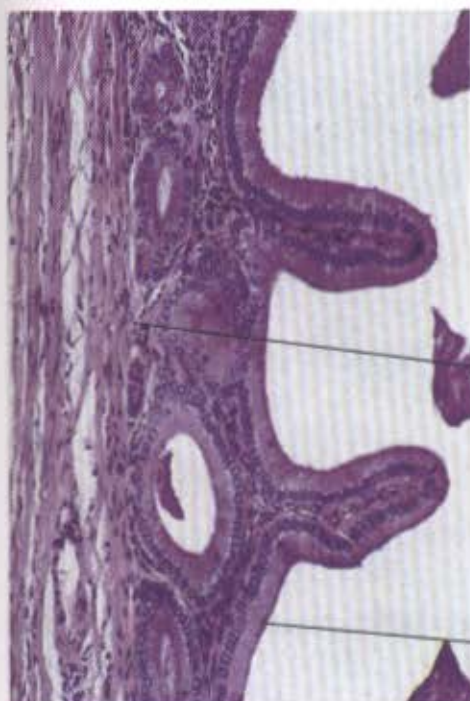



Fig. 16.5
Corte de **vesícula biliar** com seu epitélio cilíndrico e reentrâncias epiteliais repousando sobre tecido conjuntivo. Este epitélio tem um sistema transportador de cloreto de sódio na direção luz da vesícula-tecido conjuntivo, que cria uma diferença osmótica, responsável pela concentração da bile. HE. Pequeno aumento.

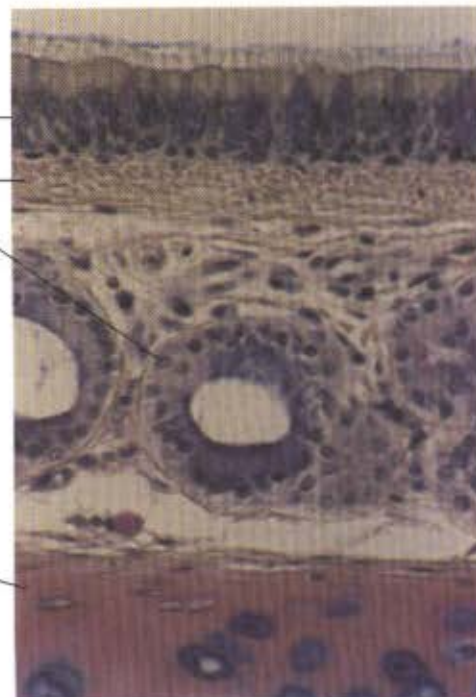



Fig. 17.1
Corte de **traquéia**, mostrando seus tecidos constituintes. HE. Pequeno aumento.

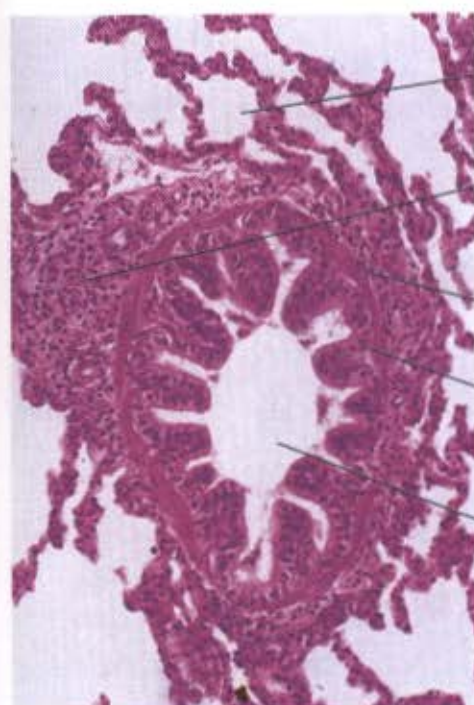



Fig. 17.2
Bronquíolo, com sua camada de músculo liso. Quando o músculo se contrai, dificulta a respiração, nos asmáticos, por exemplo. Ao seu redor, infiltrado de linfócitos, importante para a defesa imunológica da árvore respiratória. Alvéolos na parte mais periférica. HE. Aumento pequeno.

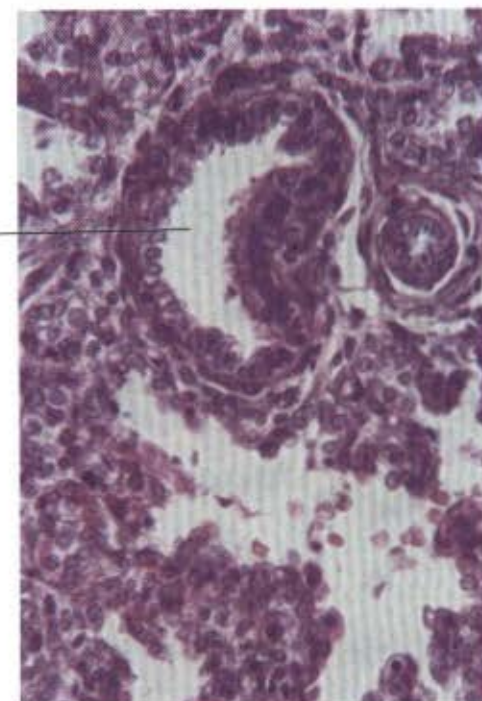
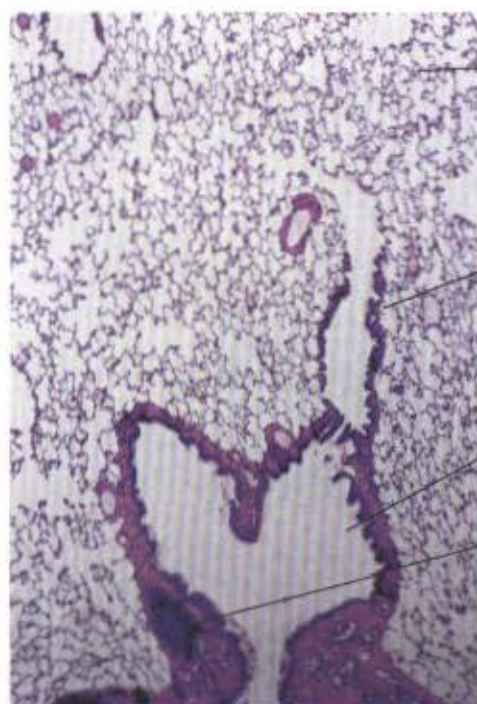



Fig. 17.3
Bronquíolo constituído quase que só por uma camada de epitélio cúbico. HE. Aumento médio.

Fig. 17.4
Corte de pulmão mostrando a **transição** da porção condutora (embaixo) para a respiratória (em cima). Observe um nódulo linfóide, embaixo, à esquerda do bronquíolo. São estruturas freqüentes na árvore respiratória e de importância na defesa imunológica do sistema respiratório. HE. Pequeno aumento.

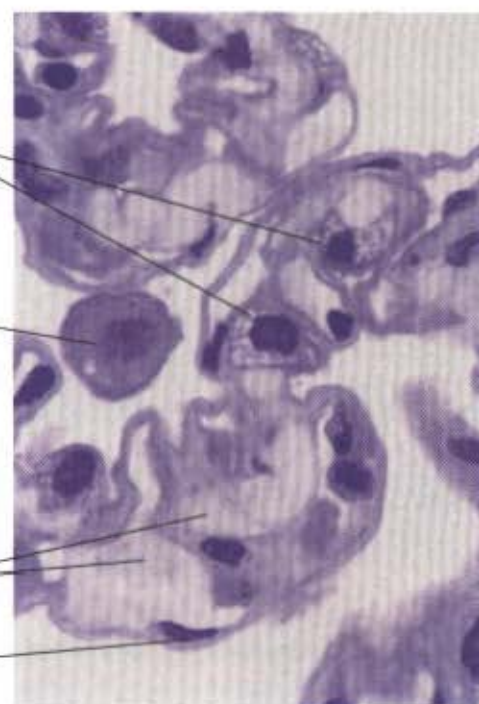



Fig. 17.5
Corte fino de parede alveolar, mostrando pneumócitos tipo I e II e um macrófago intra-alveolar. Corte fino. Azul-de-toluidina. Grande aumento.

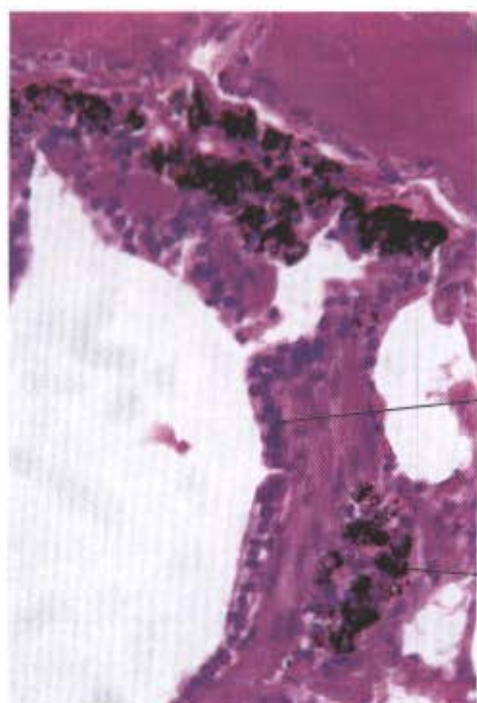



Fig. 17.6
Corte de pulmão humano de habitante de São Paulo, mostrando acúmulo de partículas de carbono em agregados de macrófagos, resultante da poluição ambiental. HE. Aumento médio.

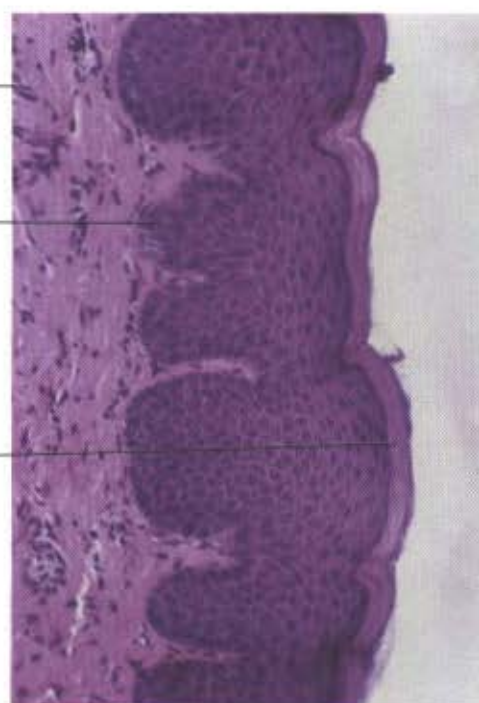



Fig. 18.1
Corte de **pele fina**, a epiderme é constituída por poucas camadas de queratinócitos com delgada camada queratinizada. As camadas granulosa e lúcida não são visíveis. Observe o acúmulo de melanina, formando um capuz, acima do núcleo dos queratinócitos, protegendo-os da ação deletéria dos raios UV. HE. Aumento médio.

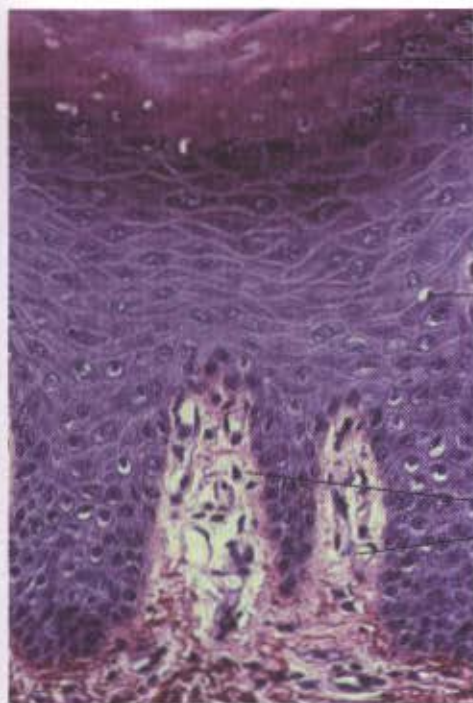



Fig. 18.2
Pele grossa, mostrando de papilas dérmicas que aumentam a superfície de contato dermoepidérmica. As camadas granulosa e lúcida são bem visíveis. HE. Pequeno aumento.

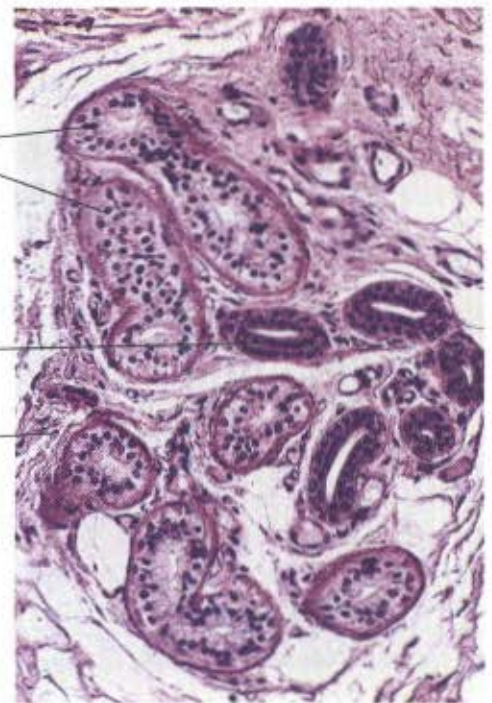



Fig. 18.3
Glândula sudorípara, mostrando a porção secretora e os ductos. A porção secretora e envolta por uma camada de células mioepiteliais vermelhas. HE. Pequeno aumento.

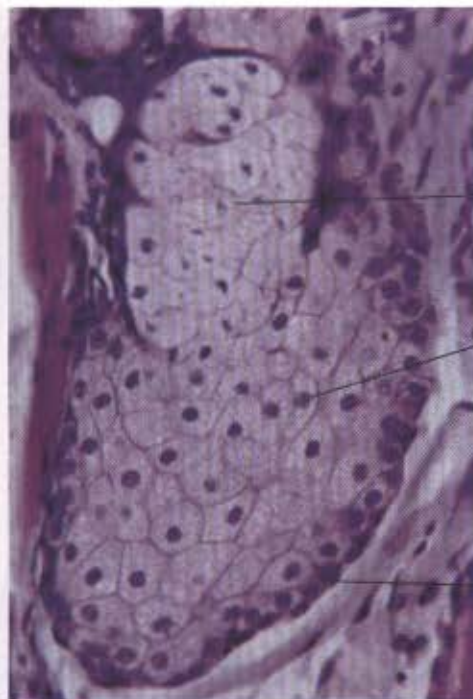



Fig. 18.4
Glândula sebácea. As suas células se multiplicam na superfície interna da parede da glândula e acumulam lipídios em vesículas do citoplasma. Diferenciam-se gradualmente e quando morrem se rompem, constituindo uma massa amorfa, o sebo. HE. Pequeno aumento.

Fig. 18.5
Corte de **pele** corada eletivamente para as fibras do **sistema elástico**. Na porção profunda da derme se observam as grossas fibras elásticas que se adelgaçam à medida que se aproximam da epiderme. Pequeno aumento.

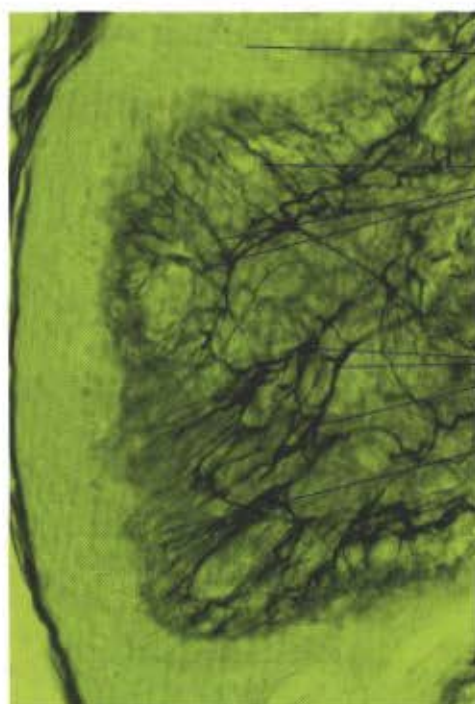



Fig. 18.6
Corte espesso de pele, corado eletivamente para fibras do sistema elástico e fotografado com filtro verde para aumentar o contraste. Observar as fibras elaunínicas de aspecto irregular. As delgadas fibras oxitalânicas se inserem logo abaixo da epiderme na membrana basal (não visível neste preparado). As fibras oxitalânicas são importantes na fixação da epiderme, no conjuntivo subjacente. Preparado de E. Caldini. Aumento médio.

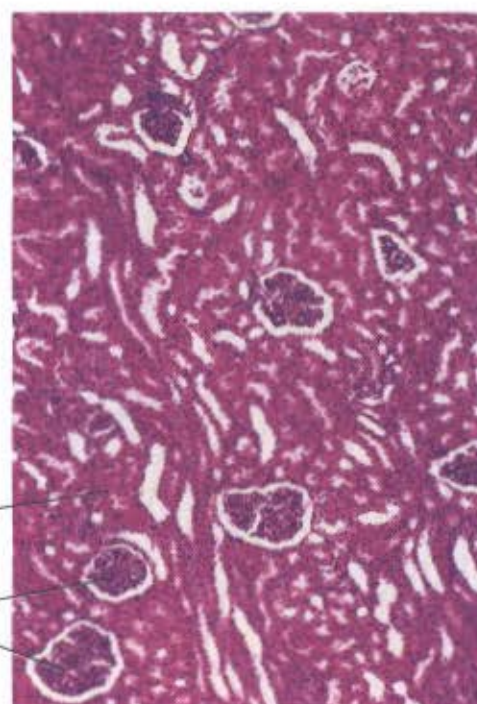



Fig. 19.1
Região **cortical do rim**, mostrando os glomérulos e túbulos renais. HE. Pequeno aumento.

Fig. 19.2
Glomérulo renal humano, mostrando a mácula densa, os capilares glomerulares, o folheto parietal da cápsula de Bowman e o espaço capsular. Este método de coloração específico para o colágeno mostra, com excepcional clareza, a membrana basal dos glomérulos. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

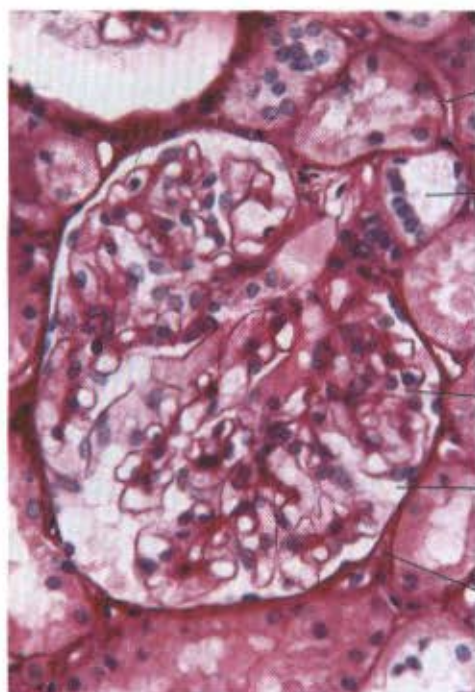
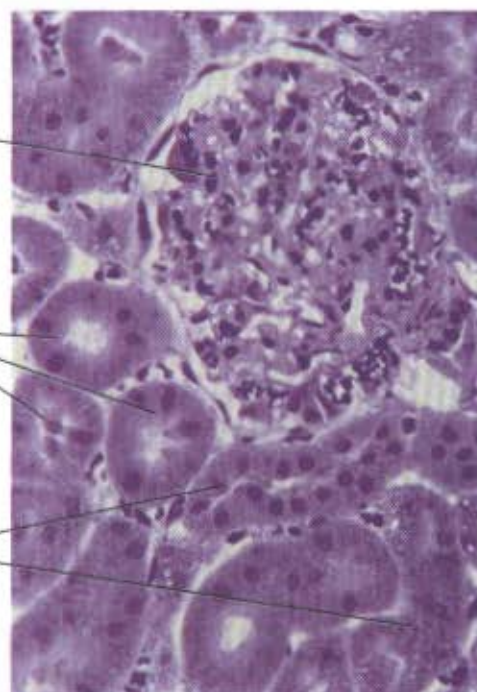
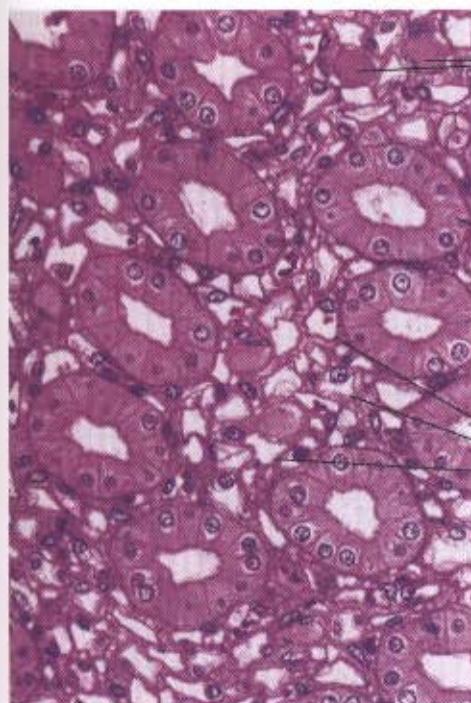



Fig. 19.3
Corte de rim, mostrando um glomérulo, túbulos contorcidos proximais com orla em escova e os distais sem orla. A Fig. 2.2 mostra túbulos contorcidos distais em maior aumento, mostrando a abundância de mitocôndrias nestas células transportadoras de íons. Corte fino. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

Capilares com sangue

Túbulos coletores. Controle da absorção de água

Parte delgada da alça de Henle

Fig. 19.4
Região **medular do rim**, mostrando os túbulos coletores com seu epitélio cúbico, porções delgadas de alça de Henle e capilares sangüíneos. Corte fino. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

Epitélio de transição. Segregação da urina

Colágeno. Suporte

A

Epitélio de transição

Colágeno

Músculo liso. Movimento

B

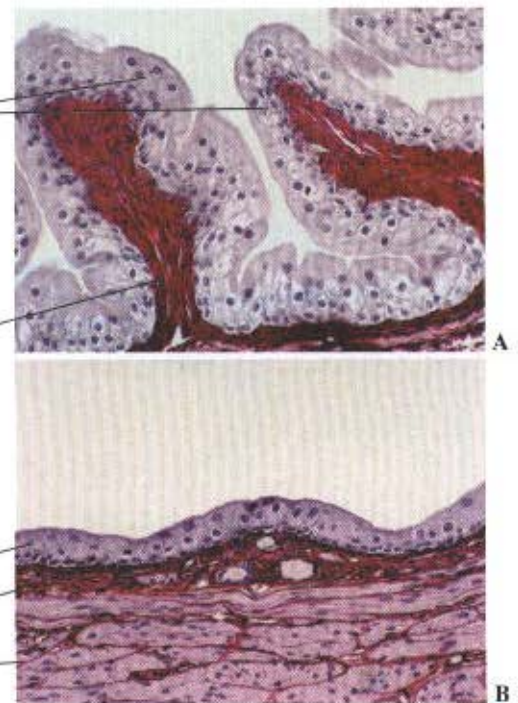
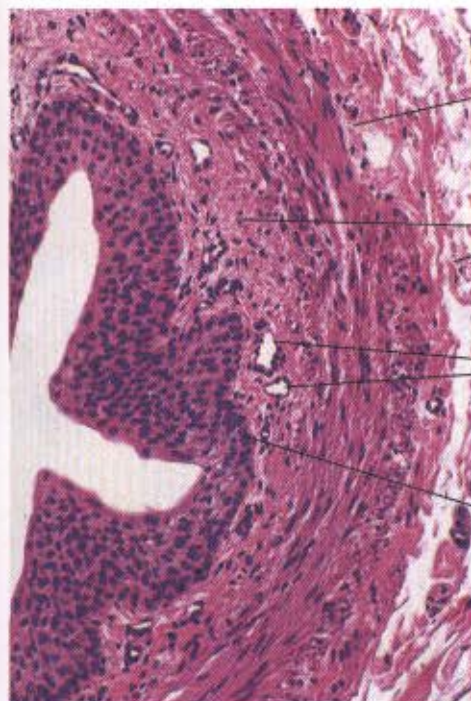



Fig. 19.5
Corte de **bexiga** vazia **A** e cheia **B**. Observe a diversidade do aspecto assumido pelo epitélio da bexiga, dependendo da quantidade de urina presente. Estas modificações alteram a forma das células de revestimento, razão pela qual elas têm, no seu citoplasma, um depósito de membrana plasmática descrito no texto. Picrosirius-hematoxilina. Pequeno aumento.

Músculo liso. Movimento

Tecido conjuntivo. Suporte

Vasos

Epitélio de transição

Fig. 19.6
Corte de **ureter**, mostrando os seus tecidos constituintes. HE. Pequeno aumento.

Células eosinófilas

Células basófilas

Célula cromófoba

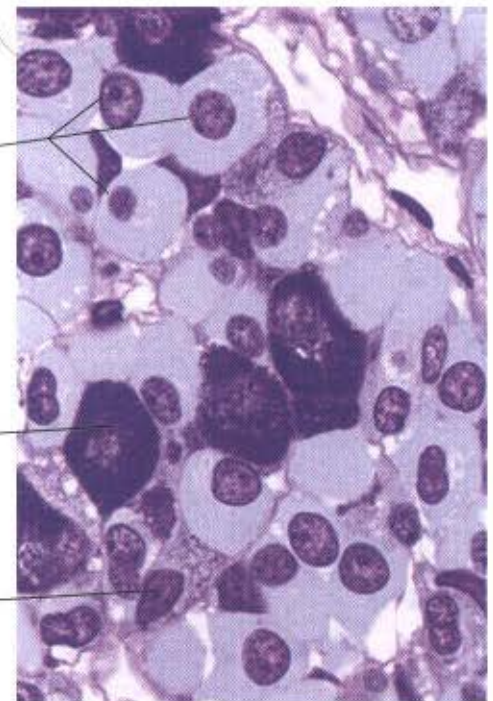



Fig. 20.1
Corte de **hipófise**. As células azul escuras são as basófilas. As vermelhas são as eosinófilas. As com citoplasma escasso são as cromófobas. Azul-de-toluidina e fucsina. Grande aumento.

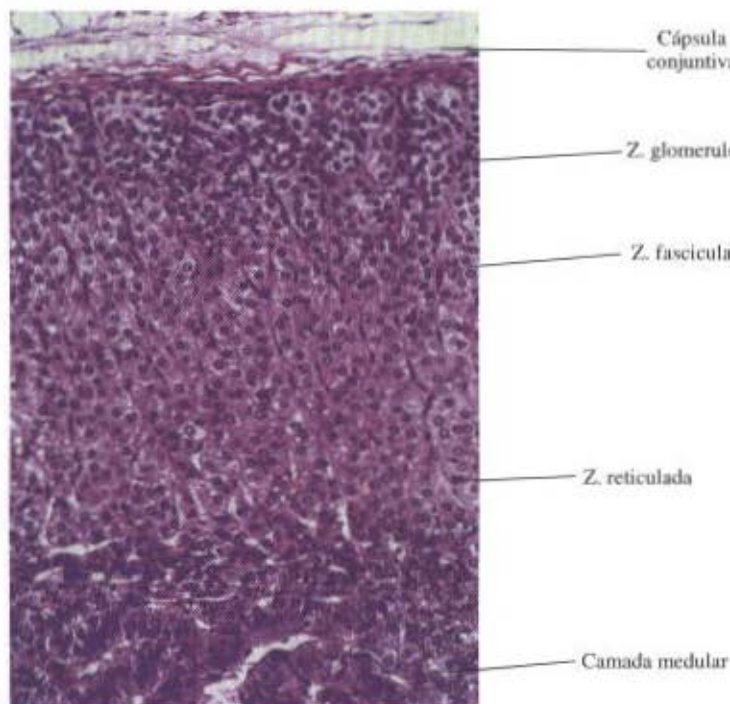



Fig. 20.2
Corte de **adrenal** visto em pequeno aumento, mostrando a cortical com as suas três camadas e a medular. HE. Pequeno aumento.

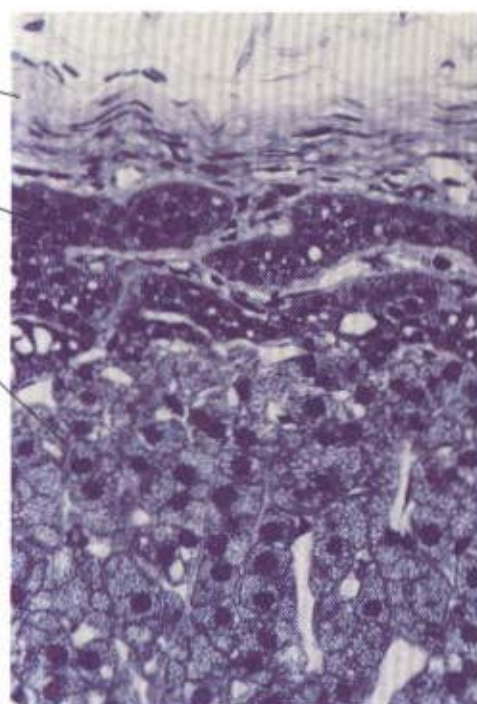



Fig. 20.3
Cápsula, **zona glomerulosa** e **zona fasciculada** de adrenal. As células da zona fasciculada são caracterizadas pela presença de gotículas de lipídios precursores dos hormônios esteróides por elas produzidos. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

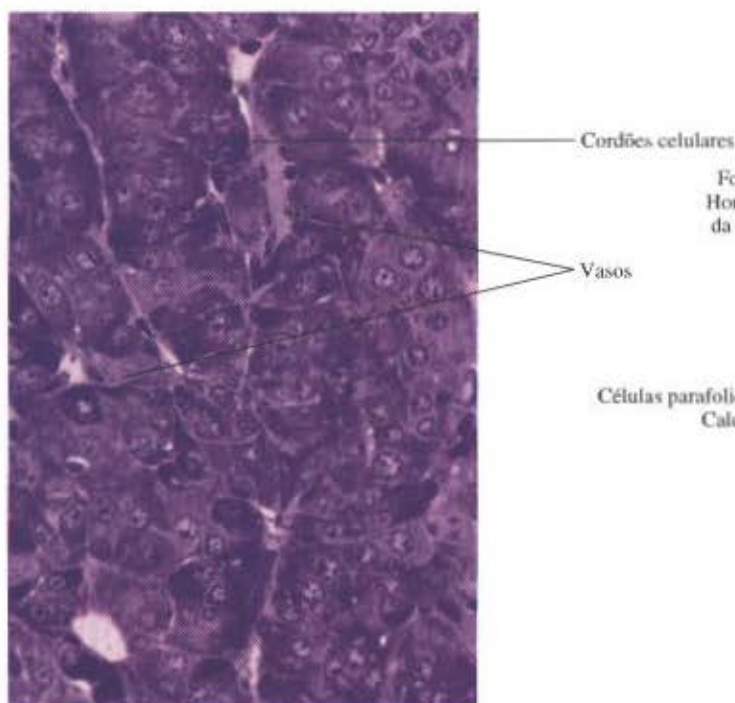



Fig. 20.4
Região **medular da adrenal**. Cordões celulares separados por capilares sangüíneos. As escassas células mais escuras são produtoras de noradrenalina e as mais claras produzem adrenalina. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

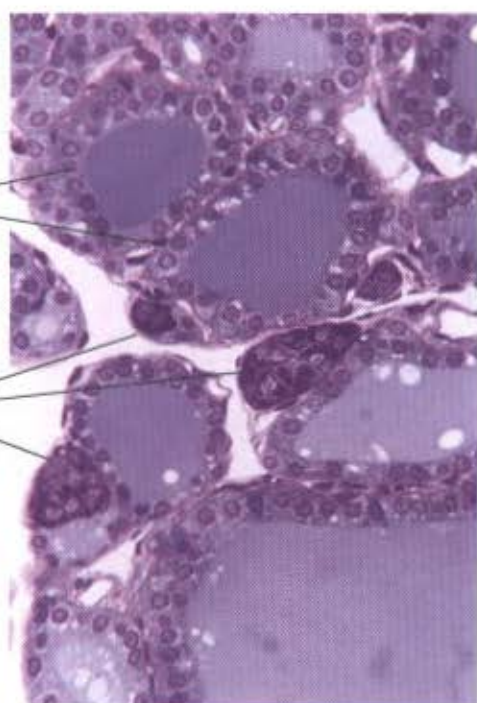



Fig. 20.5
Glândula **tireóide**. Folículos constituídos por uma camada única de células cúbicas, contendo um depósito de hormônio tireoidiano (colóide). Entre os folículos, grupos de células parafoliculares que produzem o hormônio calcitonina. HE. Aumento médio.

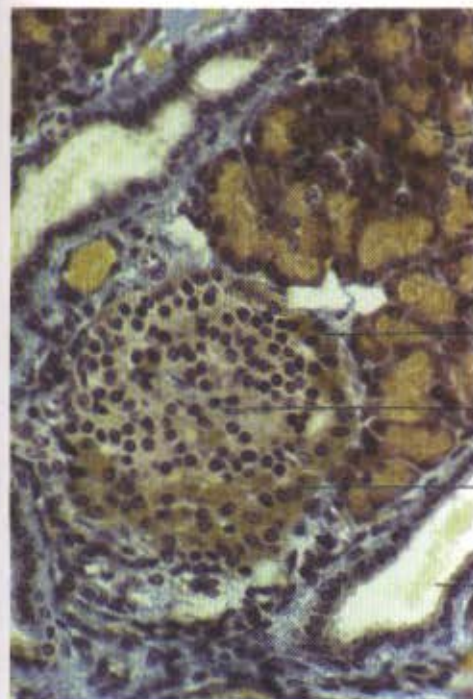



Fig. 20.6
Corte fino de **pâncreas**, mostrando, em cima e à direita, os ácinos do pâncreas exócrino. Uma ilhota de Langerhans com células escuras (B) produtoras de insulina e claras (A), produtoras de glucagon. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

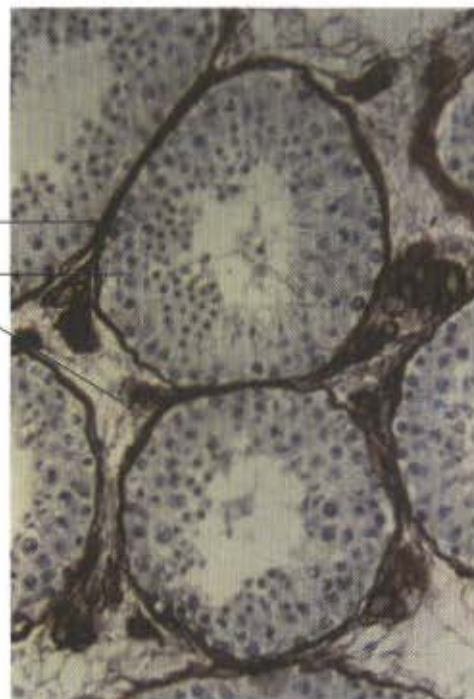



Fig. 21.1
Testículo, mostrando túbulos seminíferos, nos quais se observam várias fases da espermatogênese. Entre os túbulos, acúmulos de células intersticiais, produtoras do hormônio testosterona. Método tricrômico. Pequeno aumento.

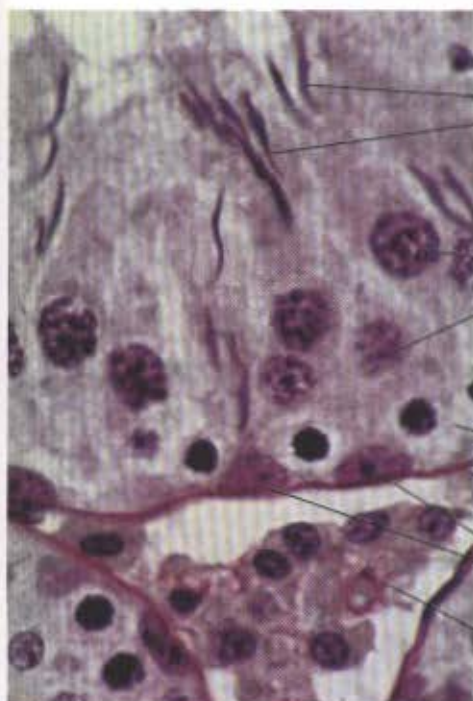



Fig. 21.2
Testículo visto em maior aumento. Observe a cápsula dos túbulos seminíferos, células de Sertoli, espermatócitos I e espermatozóides. Um aglomerado de células intersticiais entre os túbulos. HE. Aumento médio.

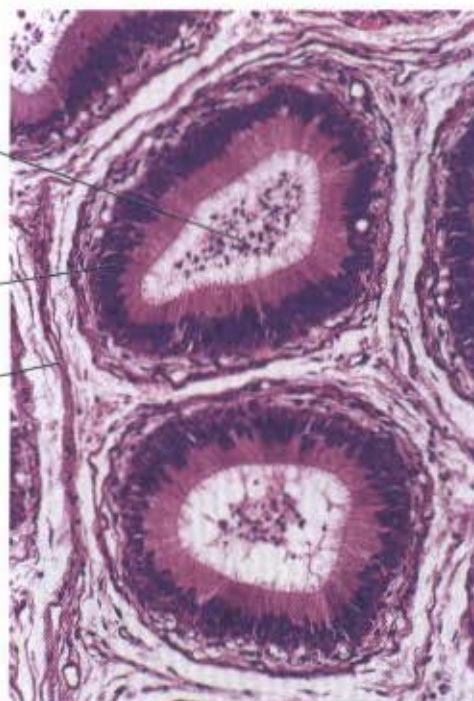



Fig. 21.3
Mostrando o **epidídimo**, com seu epitélio característico contendo espermatozóides na luz do túbulo, observe na superfície do epitélio os estereocílios, microvilos que participam da absorção de material da luz, do epidídimo. Entre os túbulos, tecido conjuntivo frouxo e vasos. HE. Aumento médio.

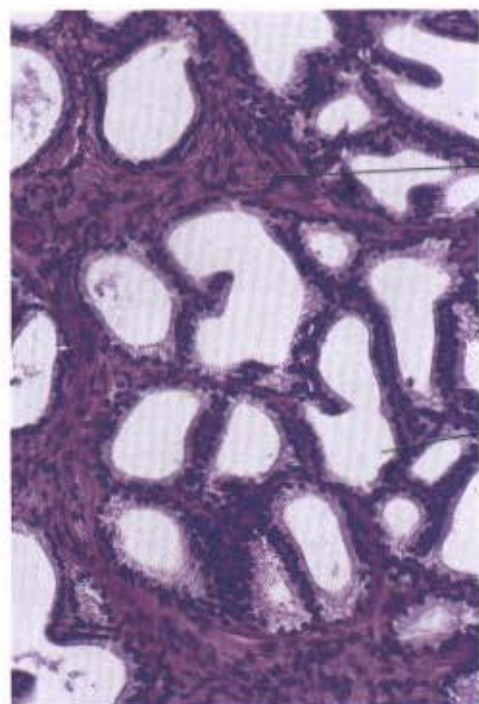



Fig. 21.4
Corte de **próstata**. Túbulos-alvéolos revestidos por epitélio cúbico simples. Entre os túbulos-alvéolos, músculo liso, responsável pela contração do órgão durante a ejaculação. HE. Aumento pequeno.

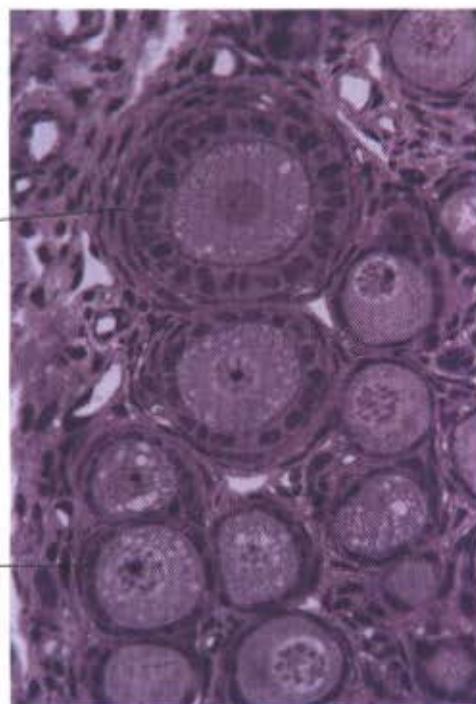



Fig. 22.1
Ovário mostrando o início do crescimento dos folículos primários. Observe o crescimento gradual dos ovócitos e a multiplicação das células foliculares. Comparar com a **Fig.** 22.2. HE. Pequeno aumento.

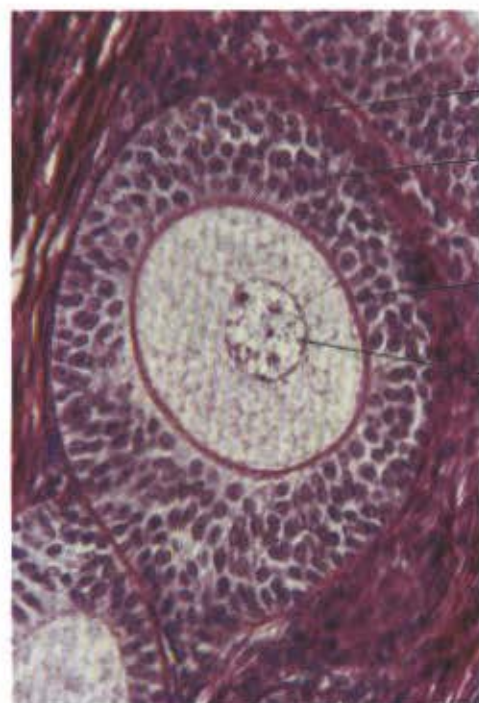



Fig. 22.2
Folículo ovariano em fase de crescimento. O ovócito é grande, envolto pela zona pelúcida. A granulosa já é constituída por inúmeras camadas de células. Fibras colágenas, em vermelho. Picrosirius-hematoxilina. Aumento médio.

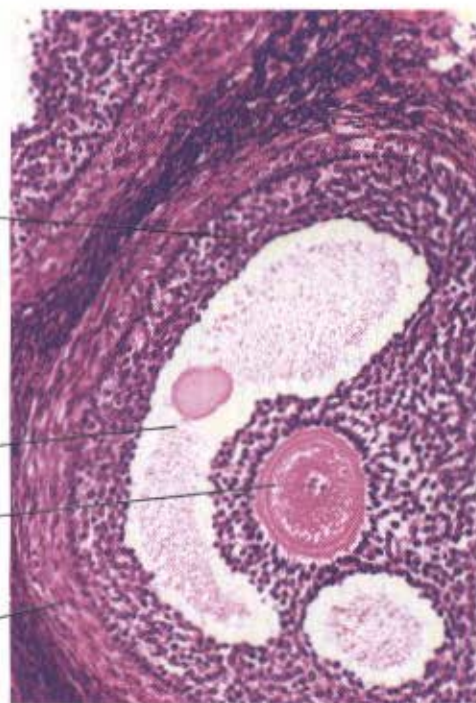



Fig. 22.3
Corte de ovário com **folículo quase maduro**, mostrando o ovócito envolto pela corona radiata, zona pelúcida espessa, o antro folicular cheio de líquido e as tecas interna e externa. HE. Aumento pequeno.

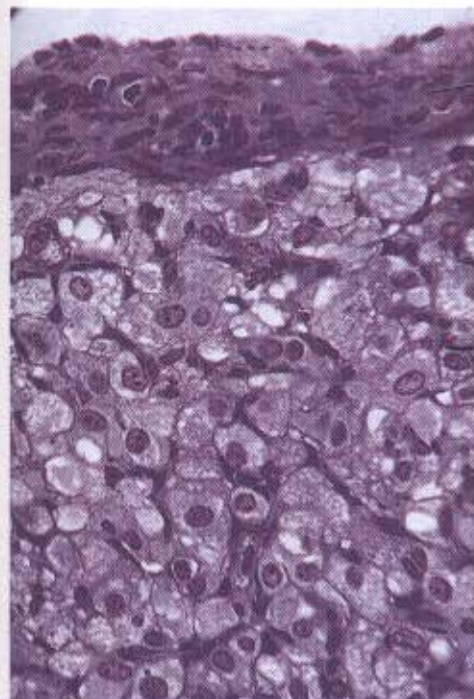



Fig. 22.4
Corte de ovário, mostrando a estrutura do corpo lúteo envolto por uma cápsula de conjuntivo e contendo células arredondadas com gotículas de lipídios no seu citoplasma. Azul-de-toluidina. Aumento médio.

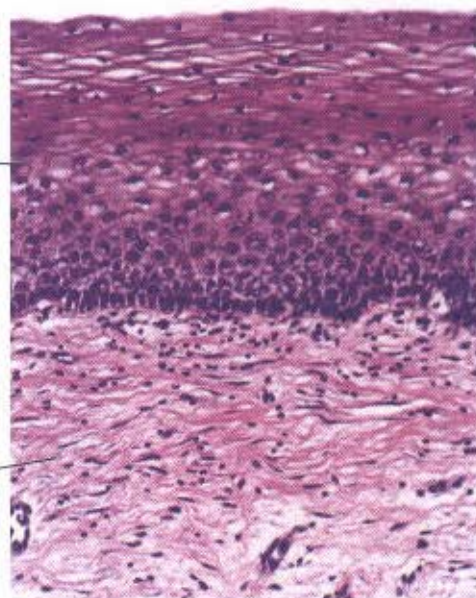



Fig. 22.5
Corte de vagina mostrando o epitélio estratificado pavimentoso repousando sobre o tecido conjuntivo frouxo. HE. Aumento médio.

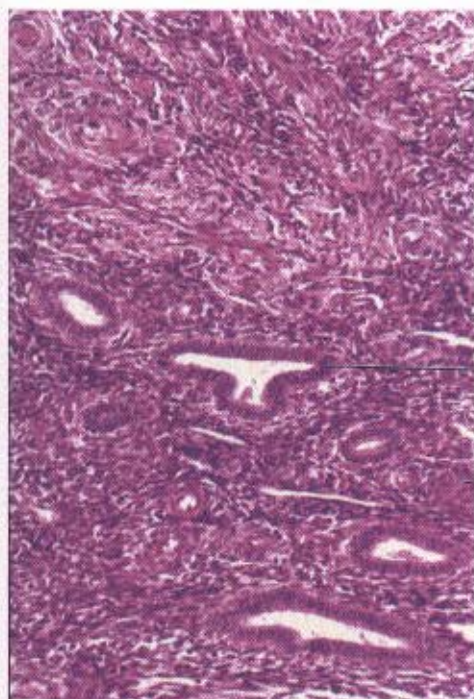



Fig. 22.6
Corte de útero na **fase proliferativa.** Miométrio em cima e endométrio embaixo. Apresentando células glandulares com pouco citoplasma e glândulas com luz reduzida. Conjuntivo periglandular compacto. HE. Pequeno aumento.

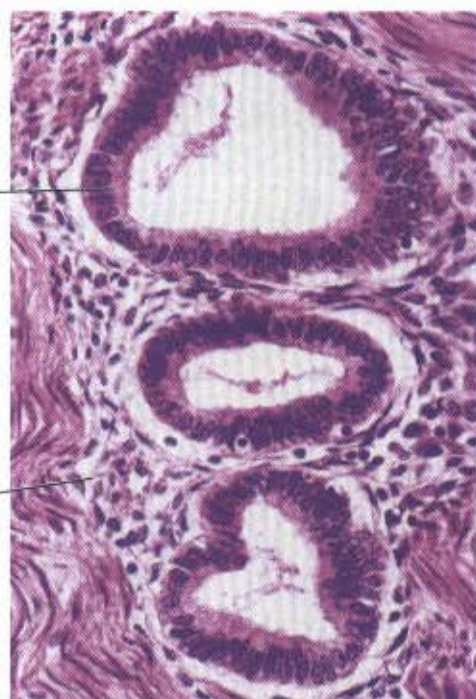



Fig. 22.7
Endométrio na **fase secretora**. Células glandulares com citoplasma aumentado, luz das glândulas distendida e conjuntivo envolvente mais frouxo. HE. Aumento médio.

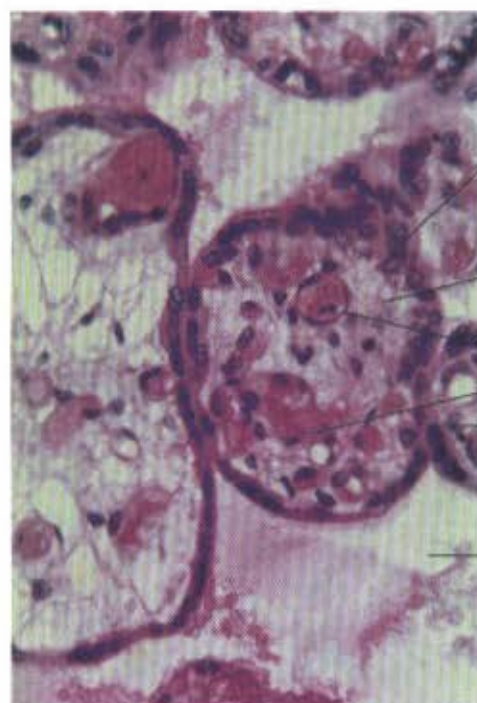
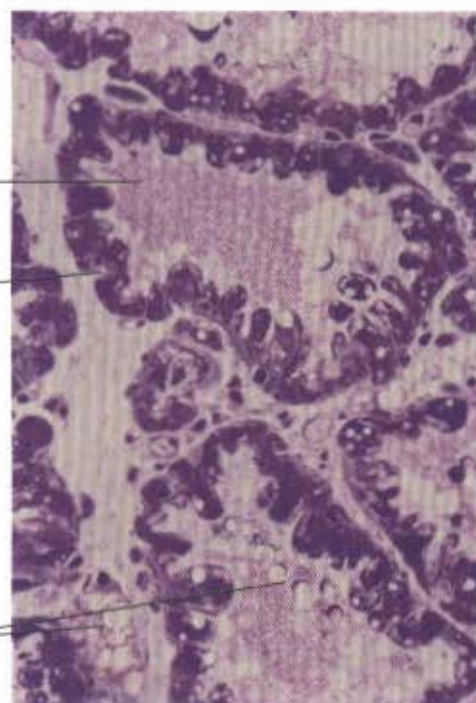



Fig. 22.8
Placenta humana. Vilosidades placentárias com os seus principais elementos constituintes: sinciciotrofoblasto, vasos e tecido conjuntivo frouxo. HE. Aumento médio.

Fig. 22.9
Glândula mamária lactante. Alvéolos distendidos cheios de secreção constituída por gotas lipídicas e proteína granulosa precipitada pelo fixador. A intensa síntese protéica, ocorrendo nas suas células, explica sua forte basofilia devido à abundância de retículo endoplasmático rugoso (RNA). Azul-de-toluidina. Aumento médio.

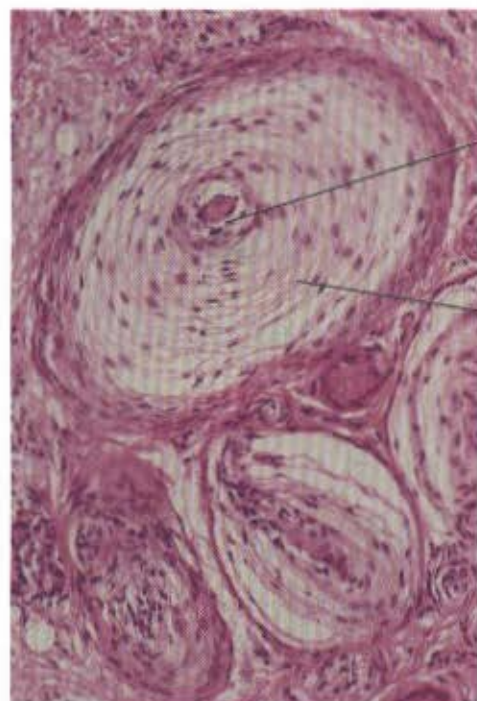



Fig. 23.1
Corte de **corpúsculos de Pacini**, sensíveis a pressões. Terminação nervosa envolta por camadas concêntricas de delgados folhetos de colágeno. HE. Aumento médio.

Fig. 23.2
Corpúsculos gustativos de papilas da língua. Células sensoriais e de sustentação que se agrupam e se comunicam com o líquido da boca por um poro. HE. Aumento médio.

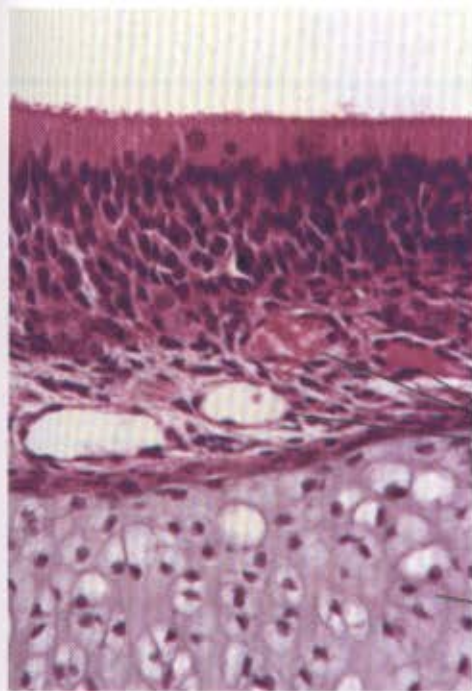



Fig. 23.3
Epitélio olfatório. Células altas prismáticas com núcleo em várias alturas de cuja superfície emergem cílios que não se movimentam. Na parte de baixo, tecido cartilaginoso. HE. Aumento médio.

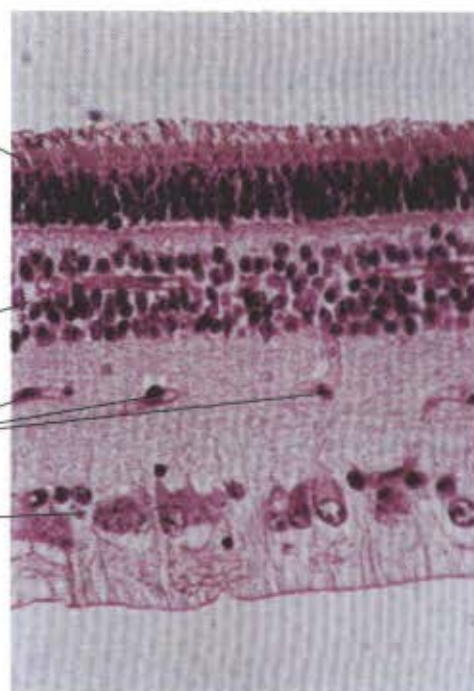



Fig. 23.4
Corte de retina com as suas camadas constituintes contendo células em três alturas. HE. Aumento médio.

1

Histologia e Seus Métodos de Estudo

Histologia é o estudo dos tecidos do corpo e de como estes tecidos se organizam para constituir órgãos. São reconhecidos quatro tecidos fundamentais: tecido epitelial, tecido conjuntivo, tecido muscular e tecido nervoso.

Os tecidos são constituídos por células e matriz extracelular, os quais eram considerados antigamente como entidades separadas. A matriz extracelular é constituída por muitos tipos de moléculas, algumas das quais são altamente organizadas formando estruturas complexas como fibrilas de colágeno e membranas basais. As principais funções antigamente atribuídas à matriz extracelular eram fornecer apoio mecânico para as células e ser um meio para transportar nutrientes às células e levar de volta catabólitos e produtos de secreção. Os grandes progressos da pesquisa biomédica ocorridos nos últimos anos mostraram que, embora as células produzam a matriz extracelular, elas são influenciadas e controladas por moléculas da matriz. Há, portanto, uma intensa interação entre células e matriz. Além disso, muitas moléculas da matriz são reconhecidas por receptores presentes na superfície de células e a eles se ligam. A maioria destes receptores é constituída de moléculas que cruzam as membranas da célula e se conectam a moléculas existentes dentro do citoplasma. Assim, pode-se considerar que células e matriz extracelular formam uma entidade contínua que funciona conjuntamente e reage frente a estímulos e inibidores.

Cada um dos tecidos fundamentais é formado por vários tipos de células e, além disso, geralmente por combinações específicas de células e matriz extracelular. Estas combinações são, geralmente, muito características e facilitam o reconhecimento dos muitos subtipos de tecidos pelos estudantes. Quase todos os órgãos (com exceção do sistema nervoso central, que é formado quase só de tecido nervoso) são formados por uma combinação organizada de vários tecidos. A combinação precisa destes tecidos permite o funcionamento de cada órgão e do organismo como um todo.

O tamanho pequeno das células e dos componentes de matriz torna a histologia dependente do uso de microscópios. A pesquisa em química, fisiologia, imunologia e patologia e as interações entre estas disciplinas são fundamentais para um conhecimento adequado da biologia dos tecidos. O conhecimento das ferramentas e dos métodos de investigação dos vários ramos da ciência é essencial para uma compreensão adequada dos vários assuntos que são estudados. Aqui, neste capítulo, serão apresentados alguns dos métodos mais comuns para o estudo de células e tecidos e os princípios que fundamentam estes métodos.

PREPARAÇÃO DE TECIDOS PARA EXAME MICROSCÓPICO

O procedimento mais usado no estudo de tecidos é a preparação de cortes histológicos que podem ser estudados com a ajuda de um microscópio. No **microscópio de luz** (também chamado de **microscópio óptico** ou **fotônico**) a imagem pode ser examinada porque um feixe de luz é transmitido através do corte. Considerando que tecidos e órgãos são normalmente espessos demais para permitir a passagem de um feixe de luz, eles devem ser seccionados para se obterem cortes delgados. No entanto, células vivas, camadas muito delgadas de tecidos ou membranas transparentes de animais vivos (por exemplo, o mesentério, a cauda de um girino, a parede de uma bolsa existente na bochecha de hamsters) podem ser observadas diretamente ao microscópio sem necessidade de seccioná-las. Desta maneira, é possível estudar essas estruturas por longos períodos sob diversas condições fisiológicas ou experimentais. Na maioria dos casos, porém, os tecidos e órgãos devem ser fatiados em secções ou cortes histológicos muito delgados, que são colocados em lâminas de vidro antes de serem examinados. Estas secções são obtidas a partir de tecidos e órgãos que necessitam sofrer uma série de tratamentos prévios para então poderem ser fatiados por meio de instrumentos de grande precisão chamados **micrótomos**.

Um preparado microscópico ideal deveria ser preservado de tal forma que sua estrutura e composição molecular seriam as mesmas que tinha no corpo. Isto é às vezes possível, porém na prática é difícil de realizar, de modo que dis-

torções e perda de componentes, fenômenos que em conjunto são chamados de **artefatos**, quase sempre estão presentes.

Fixação

Para evitar a digestão dos tecidos por enzimas presentes no interior das células (autólise) ou por bactérias e para preservar a estrutura e a composição molecular, fragmentos de órgãos devem ser tratados antes ou o mais rapidamente possível depois de sua remoção. Este tratamento é chamado **fixação** e pode ser feito por substâncias químicas ou, menos freqüentemente, por métodos físicos. Na fixação química os tecidos são geralmente imersos em soluções de agentes desnaturantes ou de agentes que estabilizam as moléculas formando pontes com moléculas vizinhas. Estas soluções são chamadas de **fixadores**. Como demora algum tempo para que o fixador se difunda completamente pelo interior dos tecidos, estes geralmente devem ser cortados em fragmentos pequenos antes de serem imersos no fixador, para facilitar a penetração do fixador e, por conseguinte, garantir uma boa preservação das suas estruturas. Alternativamente, pode ser utilizada a perfusão intravascular do fixador, que deste modo alcança a intimidade dos tecidos rapidamente pelos vasos sanguíneos, sendo a fixação melhor.

Um dos melhores fixadores rotineiros para microscopia de luz é uma solução isotônica tamponada de formaldeído a 4%. A química do processo de fixação é complexa e nem sempre bem compreendida. Formaldeído e glutaraldeído, outro fixador extensamente usado, são conhecidos por reagir com os grupos amina (NH_2) das proteínas dos tecidos. No caso de glutaraldeído, a sua ação fixadora é reforçada pelo fato de ser um dialdeído que promove a formação de ligações cruzadas entre proteínas.

Devido à alta resolução oferecida pelo microscópio eletrônico, é necessário um cuidado muito maior na fixação para preservar detalhes da ultra-estrutura das células e da matriz. Para esta finalidade uma fixação dupla usando uma solução de glutaraldeído tamponado, seguida por uma segunda fixação em tetróxido de ósmio, tornou-se um procedimento padrão em preparações para estudos ultra-estruturais. O efeito do tetróxido de ósmio é preservar e fornecer contraste aos lipídios e proteínas.

Inclusão

Para obter secções delgadas com o micrótomo, após terem passado pela fixação os fragmentos de tecidos e órgãos devem ser infiltrados com substâncias que lhes proporcionem uma consistência rígida. Dentre as substâncias que têm esta propriedade, as mais utilizadas são a parafina e algumas resinas de plástico. A parafina é habitualmente usada para microscopia de luz, enquanto as resinas são usadas para microscopia de luz e eletrônica.

O processo de impregnar os tecidos com parafina é chamado **inclusão** ou **embebição** e geralmente é precedido por duas etapas: **desidratação** e **clareamento**. A água é inicialmente extraída passando os fragmentos por diversos banhos de soluções de concentrações crescentes de etanol em água (normalmente de etanol 70% a etanol 100%). Após a desidratação o etanol presente nos fragmentos deve ser substituído por uma substância intermediária (geralmente um solvente orgânico) que é miscível tanto em etanol como no meio que foi escolhido para inclusão (parafina ou resina). Para a inclusão em parafina a substância intermediária mais comumente usada é o xilol. Quando os fragmentos de tecidos são embebidos e saturados com o solvente orgânico, eles ficam transparentes ou translúcidos. A seguir são colocados em parafina previamente derretida em uma estufa, normalmente a 58-60°C. O calor causa a evaporação do solvente e os espaços existentes dentro dos tecidos são preenchidos com parafina. O tecido embebido em parafina se torna rígido depois de ter sido tirado da estufa. No caso de tecidos a serem embebidos com resinas plásticas, eles também são desidratados em etanol e, dependendo do tipo de resina usada, depois infiltrados com solventes do plástico. O etanol ou o solvente é depois substituído por soluções de plástico que endurecem por polimerização. A inclusão em resina plástica pode evitar alguns dos efeitos da alta temperatura das estufas, produzindo menos artefatos que os da parafina e permitindo a obtenção de secções mais delgadas.

Os blocos rígidos que contêm os tecidos são então levados a um micrótomo (Fig. 1.1), onde são seccionados por uma lâmina de aço ou de vidro de modo a fornecer cortes de 1-10 μm de espessura. Lembre-se de que: um micrômetro (1 μm) = 0,001 mm = 10^{-6} m; um nanômetro (1 nm) =

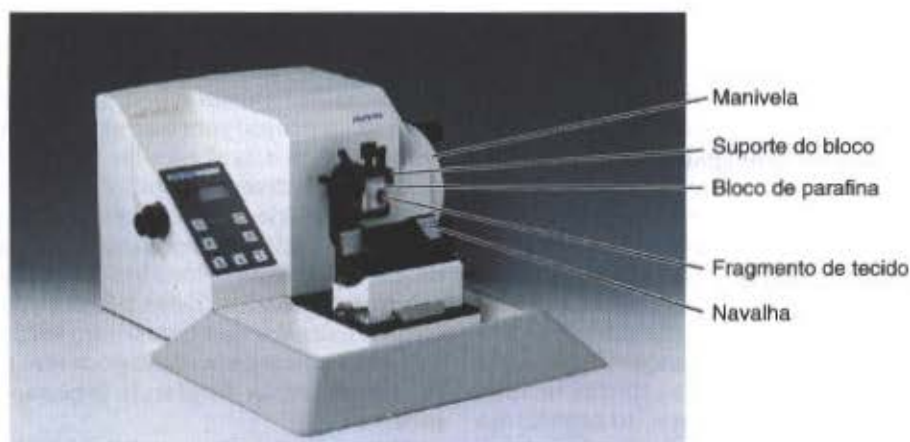



Fig. 1.1 Micrótomo para cortar tecidos incluídos em parafina ou em resina. Acionando-se a manivela (à direita da figura), o bloco contendo o fragmento de tecido sobe e desce. Após cada volta da manivela, o bloco avança uma distância definida (geralmente 1-10 μm) e, ao passar pela navalha, deixa uma fatia do tecido. (Cortesia de Microm.)

0,001 µm = 10^{-6} mm = 10^{-9} m. Após serem seccionados, os cortes são colocados para flutuar sobre uma superfície de água aquecida, de onde são colocados sobre lâminas de vidro, onde aderem e onde serão depois corados.

Um modo completamente diferente de preparar secções de tecidos pode ser feito submetendo os tecidos a um congelamento rápido. Desta maneira, os tecidos são fixados por congelação (um método físico), ficando ao mesmo tempo rígidos e, assim, prontos para serem seccionados. Um micrótomo para tecidos congelados – o **criostato** – foi desenvolvido para a produção de cortes de tecidos congelados. Pelo fato deste método permitir a preparação rápida de cortes sem passar pelo longo procedimento de desidratação e inclusão descrito acima, eles são habitualmente usados em hospitais para analisar espécimes obtidos durante procedimentos cirúrgicos. Congelar tecidos é também muito útil para o estudo histoquímico de enzimas muito sensíveis ou de moléculas pequenas, pois o congelamento, ao contrário da fixação química, não inativa a maioria das enzimas e mantém as pequenas moléculas em seus locais originais. Quando se deseja estudar lipídios presentes nos tecidos, é aconselhado o uso de secções congeladas, pois a imersão de tecidos em solventes como xilol dissolve estas substâncias.

Coloração

Para serem estudados no microscópio, a maioria dos cortes histológicos devem ser corados. Isto porque, com poucas exceções, a maioria dos tecidos é incolor, de modo que observá-los ao microscópio de luz será muito pouco proveitoso. Foram desenvolvidos métodos de coloração que não só tornam evidentes os vários componentes dos tecidos, como também facilitam a distinção entre eles. A seletividade com que os corantes coram os componentes dos tecidos pode ser maior ou menor. A maioria dos corantes se comporta como compostos ácidos ou básicos e tende a formar ligações eletrostáticas (salinas) com radicais ionizados dos tecidos. Os componentes dos tecidos que se coram bem com corantes básicos são chamados de **basófilos**, e os que têm grande afinidade por corantes ácidos são chamados de **acidófilos**.

O azul de toluidina e o azul de metileno são exemplos de corantes básicos. A hematoxilina comporta-se como um corante básico, ligando-se às estruturas basófilas dos tecidos. Os principais componentes dos tecidos que ionizam e reagem com corantes básicos o fazem por conter ácidos na sua composição – ácidos nucléicos, glicosaminoglicanas e glicoproteínas ácidas. Corantes ácidos (por exemplo, orange G, eosina, fucsina ácida) coram principalmente os componentes acidófilos dos tecidos como as mitocôndrias, os grânulos de secreção, proteínas citoplasmáticas e colágeno.

Dentre todos os corantes, a combinação de hematoxilina e eosina (HE) é a mais comumente usada. A hematoxilina cora em azul ou violeta o núcleo das células e outras estruturas ácidas (como porções do citoplasma ricas em RNA e a matriz da cartilagem hialina). A eosina, por outro lado, cora o citoplasma e o colágeno em cor-de-rosa. Muitos outros corantes são usados, como os tricrômicos (por exemplo, os corantes de Mallory e de Masson). O tricrômicos, além de mostrar muito bem o núcleo e o citoplasma, ajudam a diferenciar colágeno e músculo liso entre si. Uma técnica especialmente boa para observar e diferenciar colágeno é o uso do corante picro-sirius associado com luz polarizada (ver *Microscopia de polarização*). Embora a maioria dos corantes seja útil para visualizar os vários componentes dos tecidos, eles normalmente oferecem muito pouca informação sobre a natureza química dos componentes dos tecidos.

Em muitos procedimentos (ver *Imunocitoquímica*) as estruturas são evidenciadas por um precipitado ou por um corante fluorescente, mas as células e os seus limites não são visíveis. Neste caso é usado um **contracorante** – trata-se de um corante aplicado a um corte apenas para permitir a visualização dos contornos das células ou núcleos. Uma outra maneira de evidenciar componentes de células e tecidos é a sua impregnação por metais, como prata e ouro, método comum para estudar tecido nervoso.

O procedimento inteiro, desde a fixação até a observação de um tecido em um microscópio de luz, pode demorar de 12 h a 2½ dias, dependendo do tamanho do tecido, do fixador e do meio de inclusão utilizados.

MICROSCOPIA DE LUZ

Por meio do microscópio de luz, preparações coradas são examinadas por iluminação que atravessa o espécime. O microscópio é composto de partes mecânicas e ópticas (Fig. 1.2). O componente óptico consiste em três sistemas de lentes: condensadora, objetiva e ocular. O condensador concentra a luz e projeta um feixe luminoso sobre o espécime. A

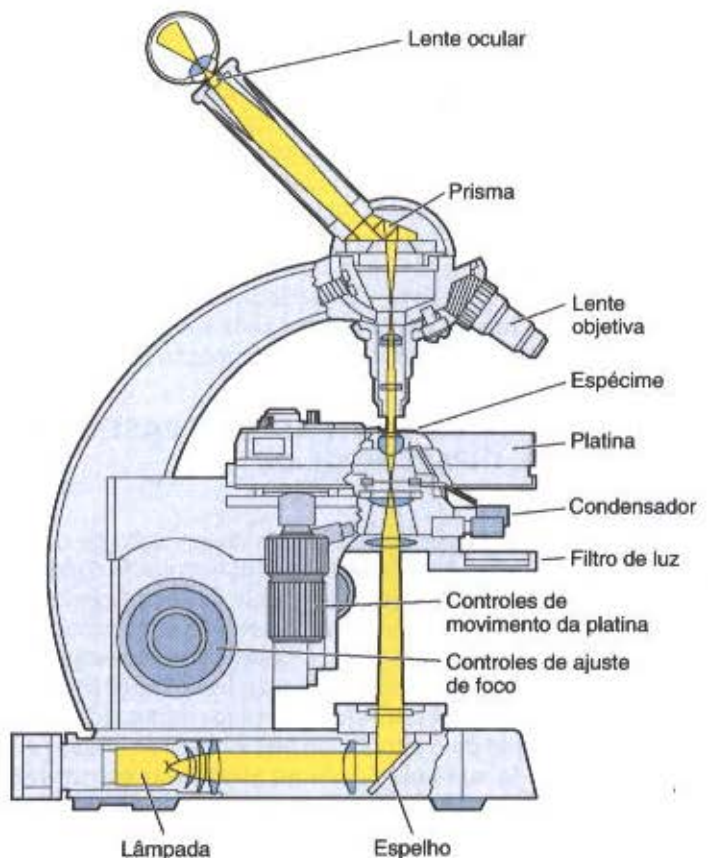



Fig. 1.2 Desenho esquemático de um microscópio de luz mostrando seus componentes principais e o trajeto da luz desde a fonte luminosa até o olho do observador. (Cortesia de Carl Zeiss Co.)

objetiva projeta uma imagem aumentada do objeto em direção à ocular, que novamente amplia a imagem e a projeta na retina, em uma tela, em um negativo fotográfico ou em um detector (como uma câmera CCD). Para imagens projetadas na retina, a ampliação total dada pelo microscópio é igual ao aumento da objetiva multiplicado pelo aumento da ocular.

Resolução

O fator mais crítico para o microscópio fornecer uma imagem detalhada é seu **poder de resolução**, que é definido como a menor distância entre duas partículas ou duas linhas que permite que elas sejam vistas como dois objetos separados. O poder de resolução máximo (também chamado de **resolução** ou **limite de resolução**) do microscópio de luz é de aproximadamente 0,2 μm; esta resolução permite a obtenção de boas imagens aumentadas de 1.000 a 1.500 vezes. Objetos menores que 0,2 μm (como por exemplo a membrana da célula ou um filamento de actina) não podem ser distinguidos com este instrumento. Igualmente, dois objetos, como duas mitocôndrias ou dois lisossomos, serão vistos como um só objeto se eles estiverem separados por menos de 0,2 μm. O que determina a riqueza de detalhes da imagem fornecida por um sistema óptico é seu limite resolutivo e não seu poder de aumentar de tamanho os objetos. A propriedade de aumentar só tem valor prático se for acompanhada de poder de resolução. Este depende essencialmente da objetiva, enquanto a lente ocular apenas aumenta a imagem nela projetada pela objetiva. Quando se comparam objetivas de ampliações diferentes, é possível verificar que as que fornecem aumentos maiores também têm poder de resolução mais elevado.

Os limites da microscopia têm sido alargados pelo uso de vídeo-câmeras de alta sensibilidade e resolução que permitem a digitalização de imagens que podem ser usadas em computadores para análise quantitativa por meio de aplicativos de análise de imagem. Objetos que não são visíveis diretamente pela ocular podem ser visualizados por uma vídeo-câmera. Estes sistemas também são úteis para estudar células vivas por períodos longos de tempo, porque usam luz de baixa intensidade e evitam o dano celular que pode resultar de uma iluminação intensa.

MICROSCOPIA DE CONTRASTE DE FASE E DE CONTRASTE DIFERENCIAL DE INTERFERÊNCIA

Alguns sistemas ópticos permitem a observação de células e cortes não corados. Espécimes biológicos não corados são geralmente transparentes e difíceis de serem observados com detalhes, pois todas as partes do espécime têm quase a mesma densidade óptica. Porém, a microscopia de contraste de fase usa um sistema de lentes que produz imagens visíveis de objetos quase transparentes (Fig. 1.3).

A microscopia de contraste de fase é baseada no fato de que a luz muda sua velocidade ao atravessar estruturas celulares e extracelulares que tenham índices de refração diferentes. Estas mudanças são usadas pelo sistema de contraste de fase para fazer com que as estruturas apareçam mais claras ou mais escuras e fazem deste tipo de microscopia uma ferramenta poderosa para observar células vivas. Outro instrumento para observar células ou

A

B

C

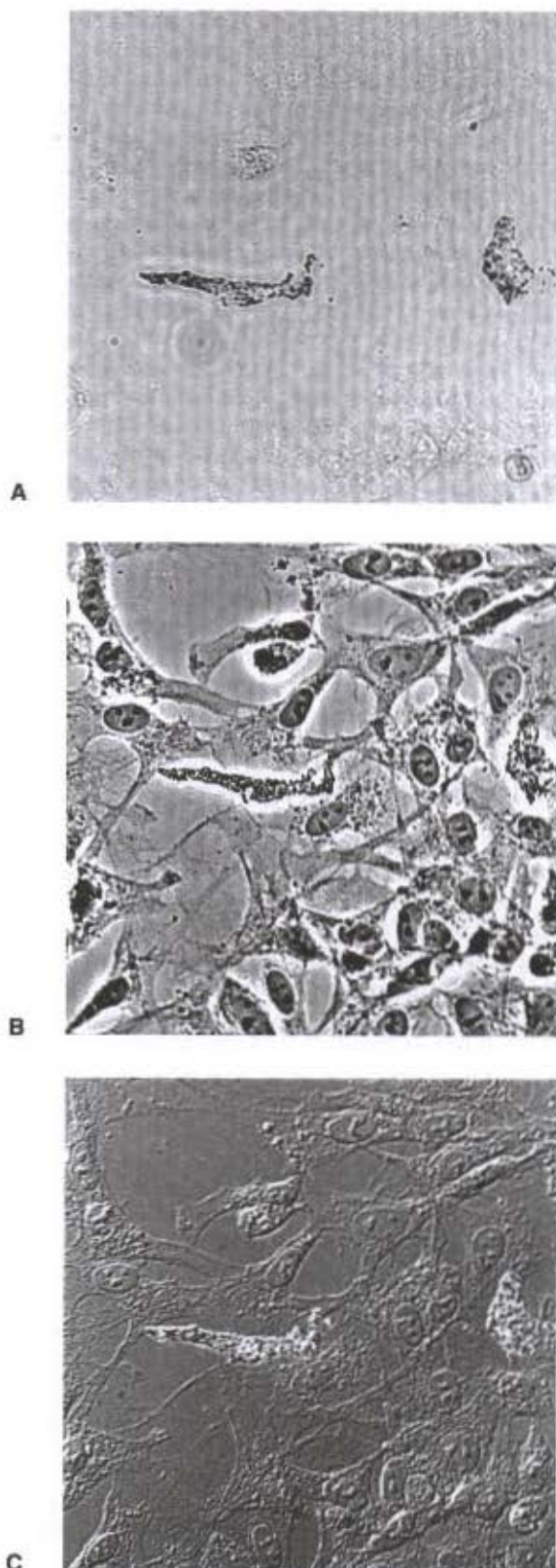



Fig. 1.3 Células da crista neural foram cultivadas e examinadas por meio de três sistemas ópticos diferentes. O preparado não está corado e as mesmas células aparecem em todas as fotografias – use as duas células pigmentadas para orientar-se em cada imagem. **A:** Microscopia de luz convencional. **B:** Microscopia de contraste de fase. **C:** Microscopia de diferença interferencial de contraste segundo Nomarski. Grande aumento. (Cortesia de S Rogers.)

secções de tecidos não corados é a microscopia de contraste diferencial (microscopia de Nomarski), que produz uma imagem aparentemente tridimensional (Fig. 1.3).

MICROSCOPIA DE POLARIZAÇÃO

Quando raios de luz passam através de um filtro polarizador (como um filtro Polaroid), eles saem vibrando em uma só direção. Um segundo filtro colocado com seu eixo principal perpendicular ao primeiro filtro bloqueará a passagem da luz. Se, porém, um tecido que tiver estruturas formadas por átomos e moléculas com um alto grau de orientação (como celulose, colágeno, cristais, microtúbulos e microfilamentos) for colocado entre os dois filtros, a estrutura molecular repetitiva e orientada modifica o plano de vibração da luz que emerge do primeiro filtro, fazendo com que estas estruturas apareçam luminosas contra um fundo escuro após passarem pelo segundo filtro (Fig. 1.4). A capacidade que estruturas têm de girar o plano de vibração da luz polarizada é chamada **birrefringência**.

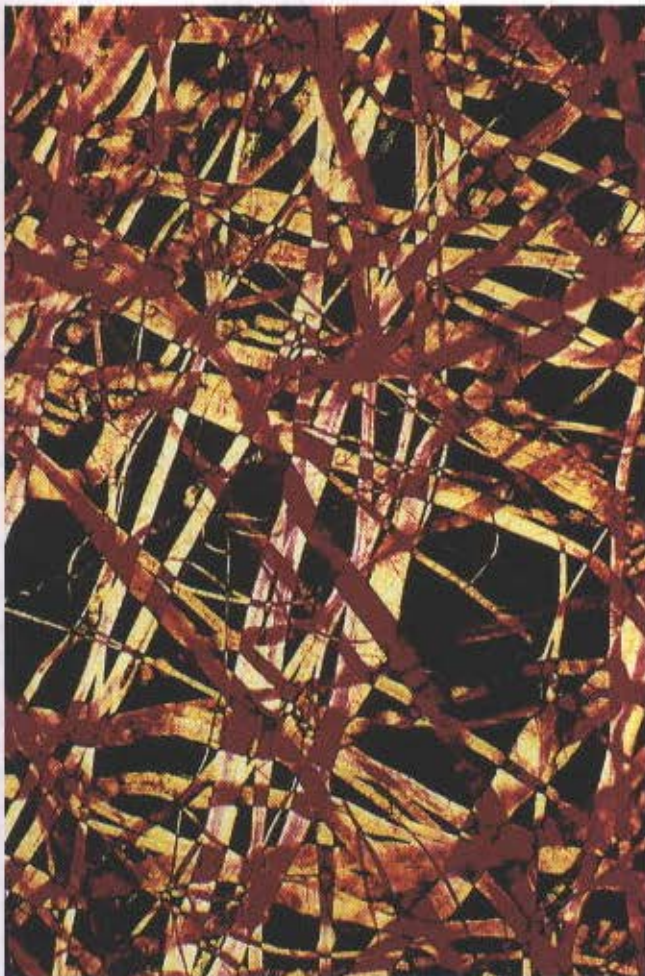



Fig. 1.4 Microscopia de luz polarizada. Um fragmento de mesentério de rato foi corado com o método de picro-sirius, que cora fibras de colágeno. O mesentério foi colocado sobre a lâmina e observado por transparência. Sob luz polarizada, as fibras de colágeno exibem intensa birrefringência e aparecem brilhantes ou em amarelo. Médio aumento.

MICROSCOPIA CONFOCAL

A profundidade de foco no microscópio de luz é relativamente longa, especialmente quando são usadas objetivas de pequeno aumento. Isto significa que uma grande espessura do espécime é vista em foco simultaneamente, causando a superposição da imagem originada de um objeto tridimensional. Uma das características mais importantes do microscópio confocal é o fato de que ele torna possível focalizar um plano de foco muito delgado do espécime. Os princípios nos quais este microscópio se baseia são os seguintes: 1) o espécime é iluminado por um feixe de luz muito estreito (no microscópio de luz um feixe muito grande ilumina o espécime); 2) a imagem coletada do espécime deve passar por um pequeno orifício. A conseqüência deste arranjo é que só a imagem originada do plano focalizado alcança o detector, enquanto as imagens de planos anteriores e posteriores são bloqueadas (Fig. 1.5). A luz proveniente de fora do plano de foco é em grande parte eliminada, a definição do objeto focalizado fica melhor e a localização de componentes do espécime pode ser feita com muito mais precisão que no microscópio de luz.

Por razões práticas o seguinte arranjo é usado na maioria dos microscópios confocais (ver Fig. 1.6): 1) a iluminação é provida por uma fonte de *laser*; 2) como esta fornece um ponto de iluminação muito pequeno, ele deve ser varrido sobre o espécime para permitir a observação de uma área maior do espécime; 3) o componente do espécime que é de interesse deve ser marcado com uma molécula fluorescente (isto significa que uma secção rotineira não pode ser estudada); 4) a luz usada para formar uma imagem é aquela que é refletida pelo espécime; 5) a luz refletida é capturada por um detector, onde o sinal é ampliado eletronicamente para ser visto em um monitor.

Como somente um plano focal muito delgado é focalizado de cada vez (também chamado de secção óptica), é possível reunir os vários planos de um espécime e reconstruí-los em um objeto tridimensional. Para realizar todas

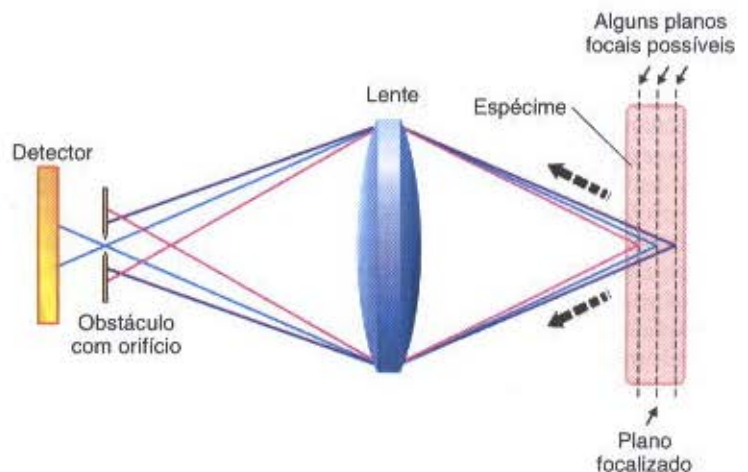



Fig. 1.5 Princípio da microscopia confocal. Luz originada de um plano do corte cruza o pequeno orifício existente em um obstáculo e alcança um detector; no entanto, raios originados de outros planos são bloqueados pelo obstáculo. Desta maneira, só um plano muito delgado do espécime é analisado de cada vez.

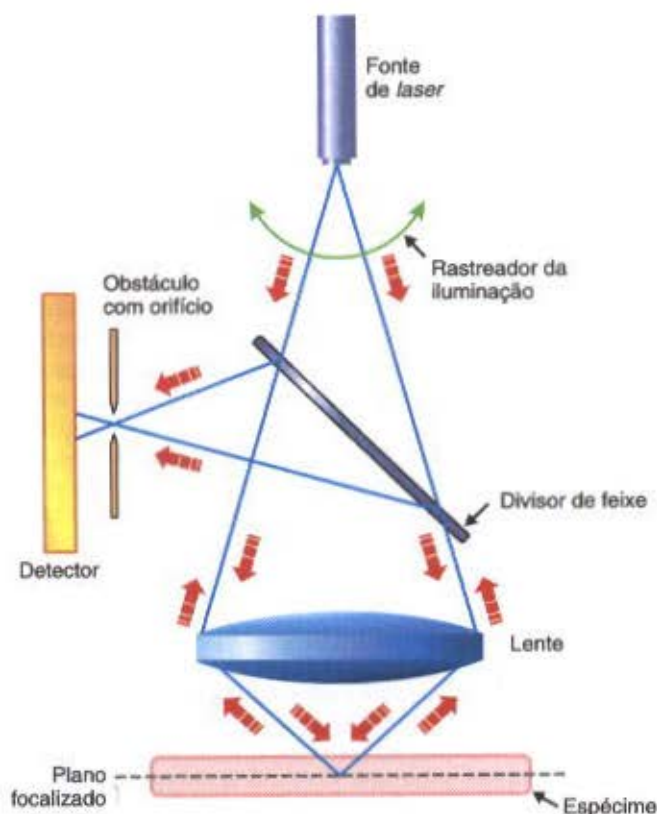



Fig. 1.6 Arranjo usual de um microscópio confocal. A iluminação de uma fonte de *laser* atinge o espécime e é refletida. Um espelho dirige a luz refletida a um obstáculo que possui um pequeno orifício. A luz proveniente de planos do espécime que estão à frente ou atrás do plano focalizado é bloqueada pelo obstáculo. O *laser* varre o espécime para que uma área maior do corte possa ser observada.

estas funções, os microscópios confocais dependem de grande capacidade de computação.

MICROSCOPIA DE FLUORESCÊNCIA

Quando certas substâncias são irradiadas por luz de um certo comprimento de onda, elas emitem luz com um comprimento de onda mais longo. Este fenômeno é chamado **fluorescência**. Na microscopia de fluorescência as secções de tecidos são geralmente irradiadas com luz ultravioleta e emitem luz na porção visível do espectro, fazendo com que as substâncias fluorescentes apareçam brilhantes sobre um fundo escuro. O microscópio de fluorescência possui uma fonte de luz ultravioleta muito intensa e filtros especiais que selecionam o comprimento de onda dos raios luminosos que atingem o espécime e também dos raios que são emitidos pelo espécime.

Substâncias fluorescentes com afinidade por moléculas presentes nas células ou na matriz podem ser usadas como corantes fluorescentes, como o alaranjado de acridina, que pode combinar-se com o DNA e o RNA. Quando observado em um microscópio de fluorescência, o complexo DNA-alaranjado de acridina emite fluorescência de cor verde-amarelada e o complexo RNA-alaranjado de acridina emite fluorescência vermelho-alaranjada. Assim, é possível identificar e localizar os dois tipos de ácidos nucléicos nas células através da microscopia de fluorescência (Fig. 1.7). Outra aplicação importante resulta da combinação química de substâncias fluorescentes (como o isotiocianato de fluoresceína – FITC) com moléculas que se ligam especificamente a componentes das células e tecidos, permitindo assim a identificação destes componentes através da fluorescência que eles irão emitir (ver *Detecção de moléculas em cortes histológicos por meio de interações moleculares de alta afinidade*).

Fig. 1.7 Fotomicrografia de células de rim de hamster em cultura, coradas com alaranjado de acridina. Por meio de um microscópio de fluorescência, o DNA (no interior dos núcleos) emite luz amarela, enquanto o citoplasma rico em RNA aparece de cor avermelhada ou laranja. Grande aumento. (Cortesia de A Geraldes e JMV Costa.)

MICROSCOPIA ELETRÔNICA

A microscopia eletrônica de transmissão e de varredura se baseia na interação entre elétrons e componentes dos tecidos.

Microscopia Eletrônica de Transmissão

O microscópio eletrônico de transmissão é um sistema de produção de imagens que teoricamente permite uma al-

tíssima resolução (0,1 nm) (Fig. 1.8). Na prática, porém, a resolução obtida pela maioria dos bons instrumentos se situa ao redor de 3 nm, resolução que permite que espécimes ampliados até 400.000 vezes sejam vistos com detalhes. Infelizmente, este nível de ampliação só pode ser usado para analisar partículas ou moléculas isoladas, pois cortes delgados de células e tecidos podem ser observados com detalhes em aumentos de até cerca de 120.000 vezes.

O funcionamento do microscópio eletrônico de transmissão se baseia no seguinte princípio: elétrons podem ser desviados por campos eletromagnéticos de uma maneira semelhante à refração produzida na luz por lentes de vidro. Elétrons são liberados pelo aquecimento de um delicado filamento metálico (geralmente tungstênio) em vácuo. Os elétrons libertados por este filamento (chamado de catodo) são então submetidos a uma diferença de voltagem de 60-120 kV existente entre o catodo e o anodo, que é um prato metálico com um orifício em seu centro (Fig. 1.9). Desta maneira, os elétrons são atraídos pelo anodo e acelerados, atingindo altas velocidades. Após atravessarem o orifício do anodo eles formam um feixe de elétrons que percorre o tubo do microscópio. No tubo, o feixe de elétrons passa pelo interior de bobinas elétricas e é desviado de maneira análoga ao que acontece com um feixe luminoso em lentes de vidro, porque elétrons desviam seu trajeto quando são submetidos a campos magnéticos. Por esta razão, as bobinas dos microscópios eletrônicos são chamadas de lentes eletromagnéticas.

A configuração do microscópio eletrônico é muito semelhante à do microscópio de luz, embora o trajeto dos elétrons em geral se dê de cima para baixo (Fig. 1.9). A primeira lente é uma condensadora que focaliza o feixe de elétrons no espécime. Alguns elétrons interagem com átomos do corte ao atravessá-lo e continuam seus trajetos em direção às outras lentes, enquanto outros simplesmente cruzam o espécime sem interagir com ele. A maioria dos elétrons atinge a lente objetiva que produz uma imagem aumentada do objeto, a qual é projetada nas outras lentes que por sua vez aumentam a imagem ainda mais. Pelo fato da nossa retina não ser sensível a elétrons, para se observar uma imagem os elétrons necessitam ser projetados sobre um detector – uma placa fluorescente, um negativo fotográfico ou uma câmera CCD. Como a imagem no microscópio eletrônico de transmissão é produzida pelo balanço da quantidade de elétrons que atingiram o detector e elétrons que foram retidos no tubo do microscópio, a imagem resultante é sempre em preto-e-branco. As áreas escuras de uma micrografia eletrônica costumam ser denominadas de **elétron-densas**, enquanto as áreas claras são chamadas de **elétron-lucentes** ou **elétron-transparentes**.

Para haver uma interação adequada entre o espécime e os elétrons, o microscópio eletrônico utiliza cortes muito delgados (40-90 nm de espessura), e para conseguir estes cortes os tecidos são incluídos em resinas plásticas, como as do tipo epóxi. Os blocos assim obtidos são tão duros que navalhas de vidro ou de diamante são necessárias para seccioná-los. Os cortes são coletados em pequenas grades de metal medindo cerca de 3 mm de diâmetro, as quais são colocadas no interior do tubo do microscópio para serem observadas. Técnicas de congelação permitem o exame de tecidos por microscopia eletrônica sem a necessidade de

Fig. 1.9 Desenho esquemático de um microscópio de transmissão com seus principais componentes.

Fig. 1.8 Fotografia do microscópio eletrônico de transmissão 906E. (Cortesia de Carl Zeiss.)

fixação e inclusão em resina. Com estas técnicas há menos artefatos em comparação com as técnicas convencionais, embora as técnicas de congelação sejam muito trabalhosas. Tecidos congelados podem ser seccionados e submetidos a técnicas citoquímicas ou imunocitoquímicas ou podem ser fraturados (**criofratura,** ***freeze fracture***) para fornecer detalhes da estrutura interna de membranas celulares.

Microscopia Eletrônica de Varredura

A microscopia eletrônica de varredura fornece imagens pseudotridimensionais das superfícies de células, tecidos e órgãos. Neste microscópio eletrônico um feixe muito pequeno de elétrons é movido seqüencialmente de modo a esquadrinhar (varrer) o espécime. Diferentemente do microscópio eletrônico de transmissão, no microscópio de varredura os elétrons não atravessam o espécime (Fig. 1.10). Os elétrons interagem com uma camada muito delgada de metal previamente aplicada ao espécime e são refletidos pelos átomos do metal. Estes elétrons são capturados por um detector que os transmite a amplificadores e outros dispositivos de forma que o sinal é finalmente projetado em um tubo de raios catódicos (um monitor), resultando em uma imagem em preto-e-branco. As fotografias resultantes são de fácil interpretação, pois apresentam imagens que parecem ser iluminadas e possuem locais claros e outros sombreados. O microscópio eletrônico de varredura mostra somente uma visão de superfícies. O interior de órgãos pode ser analisado congelando células ou órgãos e em seguida fraturando-os para expor as suas superfícies internas. Veja alguns exemplos de imagens obtidas com este tipo de microscopia nas Figs. 12.3, 12.4, 17.4, 19.6 e 21.11.

Fig. 1.10 Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de varredura com seus principais componentes.

RADIOAUTOGRAFIA EM SECÇÕES DE TECIDOS

A radioautografia é o estudo de processos biológicos em cortes de tecidos por meio de radioatividade. A radioautografia permite a localização de substâncias radioativas em tecidos pelo efeito de sua radiação em emulsões fotográficas. Cristais de brometo de prata presentes na emulsão agem como microdetectores de radioatividade da mesma maneira como eles respondem à luz em um negativo fotográfico. A primeira etapa da radioautografia é fornecer moléculas radioativas às células. Muitos tipos de moléculas podem ser usados, dependendo da finalidade do estudo: aminoácidos radioativos, nucleotídeos radioativos, açúcares radioativos etc. Estas moléculas são chamadas precursores, porque podem ser usadas pelas células para sintetizar moléculas maiores, como proteínas, ácidos nucléicos, polissacarídeos e glicoproteínas. Cortes dos tecidos a serem analisados são cobertos no escuro com uma emulsão fotográfica. As lâminas são mantidas em caixas à prova de luz e, depois de um tempo de exposição adequado, elas são reveladas fotograficamente e examinadas ao microscópio. Os cristais de brometo de prata da emulsão que foram atingidos por radiação originam pequenos grânulos pretos de prata metálica que indicam a existência de radioatividade no tecido; as estruturas do corte que contêm moléculas radioativas são portanto cobertas por estes grânulos. Este procedimento pode ser usado tanto em microscopia de luz como eletrônica (Fig. 1.11).

Muitas informações podem ser obtidas pela localização de radioatividade em componentes de tecidos. Se tiver sido usado um aminoácido radioativo como precursor, é possível conhecer quais células de um tecido produzem mais e quais produzem menos proteínas, porque o número de grânulos de prata existentes sobre as células é proporcional à intensidade de síntese de proteína. Se for usado um precursor radioativo de DNA (como timidina radioativa), é possível determinar quais e quantas células de um tecido estão se preparando para dividir. Podem também ser analisados eventos dinâmicos, por exemplo: 1) se queremos saber onde na célula é produzida uma proteína, se ela é secretada e qual o seu trajeto na célula durante a secreção, podem-se injetar vários animais com um aminoácido radioativo e sacrificá-los em diferentes tempos depois da injeção. Os radioautogramas dos cortes podem mostrar a migração das proteínas radioativas sintetizadas e secretadas. 2) Se queremos saber onde são produzidas células novas em um órgão e para onde elas migram, podem-se injetar vários animais com timidina radioativa e sacrificá-los em vários tempos depois da injeção. Os radioautogramas mostrarão onde as células se dividem e para onde elas migram, se este for o caso (Fig. 1.12).

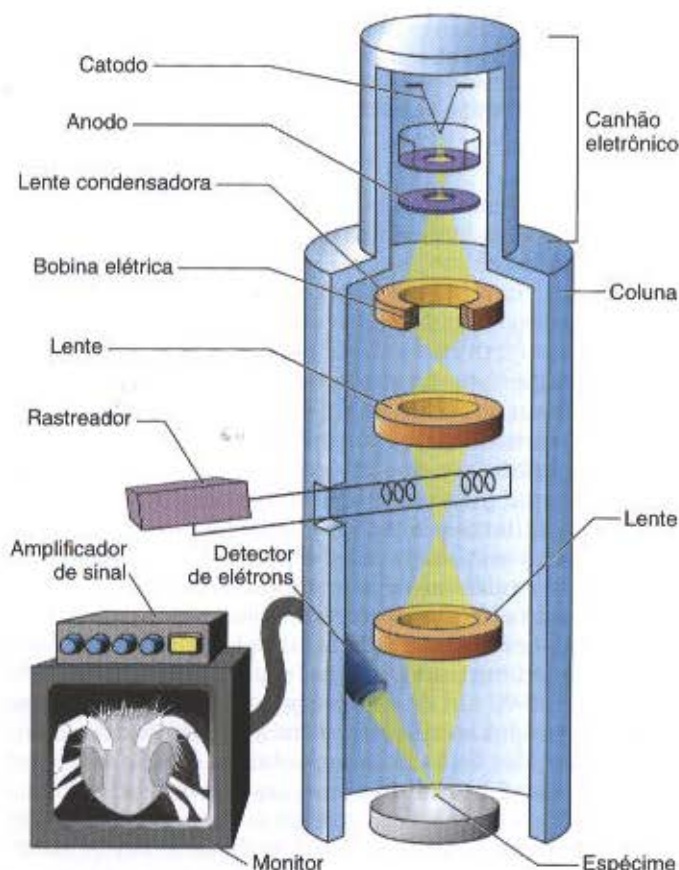
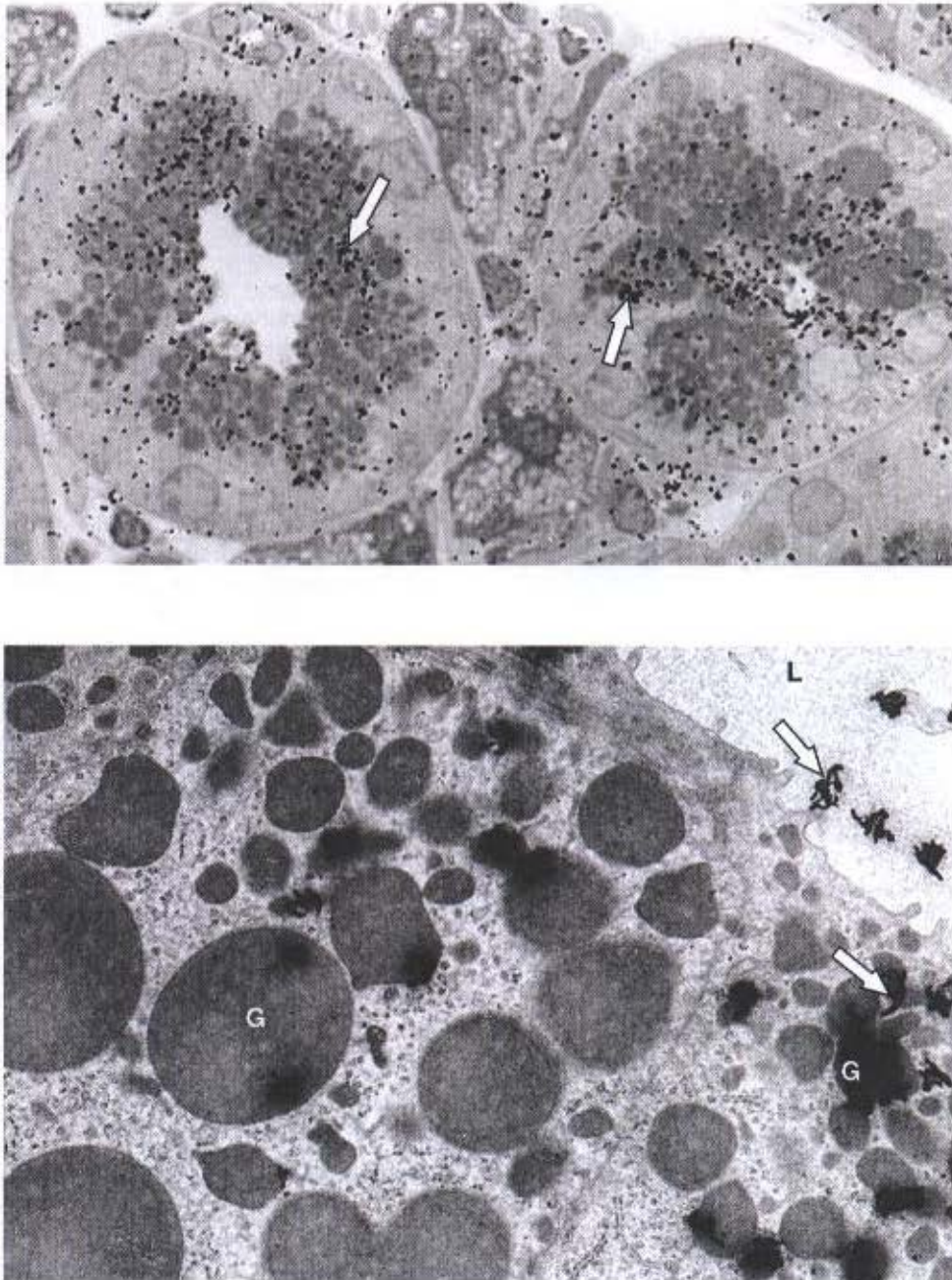



Fig. 1.11 Radioautogramas de glândulas salivares submandibulares de um camundongo que foi injetado com 3H-fucose 8 horas antes do sacrifício. **Em cima**: ao microscópio de luz se observam grãos negros de prata (setas), que indicam as regiões celulares que estão radioativas. A maior parte da radioatividade está localizada nos grânulos citoplasmáticos das células dos ductos glandulares. Aumento médio. **Embaixo:** tecido preparado para observação em microscópio eletrônico de transmissão. Observe os grãos de prata que aparecem como estruturas enoveladas (setas) localizadas principalmente sobre os grânulos citoplasmáticos (G) e no lúmen (L) dos túbulos. Grande aumento. (Cortesia de T.G. Lima e A. Haddad.)

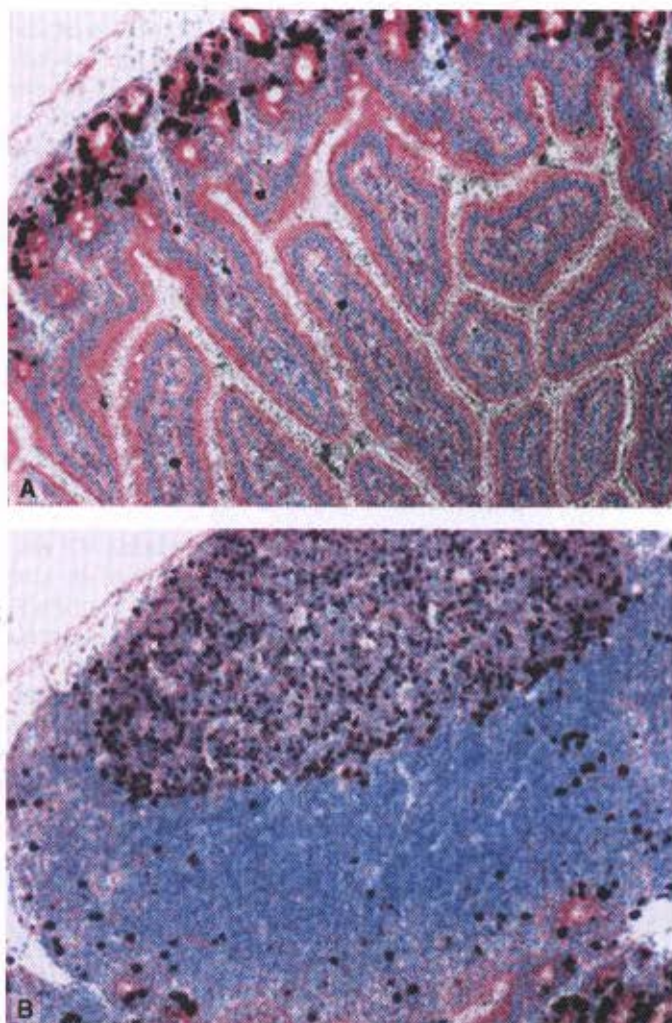



Fig. 1.12 Radioautogramas de cortes de órgãos de um rato que foi injetado com 3H-timidina. Os radioautogramas foram expostos durante um tempo muito longo e por esta razão os núcleos radioativos se tornaram fortemente marcados e aparecem cobertos por uma grande quantidade de grânulos escuros. **A:** Muitas células epiteliais estavam se dividindo na base das glândulas intestinais, mas nenhuma no restante das vilosidades. **B:** Um corte de linfonodo mostra que a divisão de sua célula ocorre principalmente nos centros germinativos desta estrutura. (Cortesia de Telma MT Zorn, Mauricio Soto-Suazo, Cleusa MR Pellegrini e WE Stumpf.)

CULTURA DE CÉLULAS E TECIDOS

Em um organismo complexo as células são banhadas pelo plasma sanguíneo que contém centenas de moléculas diferentes. Células vivas podem ser mantidas e estudadas fora do corpo, o que é muito útil para estudar o efeito isolado de moléculas sobre um tipo de célula ou tecido. A cultura de células permite também a análise direta do comportamento de células vivas por meio de um microscópio, e além disso várias experiências que não podem ser executadas em um animal vivo podem ser feitas *in vitro*.

As células e os tecidos são cultivados em soluções de composição conhecida (sais, aminoácidos, vitaminas) às quais são freqüentemente adicionados componentes do soro. Para preparar culturas de um tecido ou órgão, as células devem ser inicialmente separadas mecanicamente ou por meio de tratamento enzimático. Uma vez isoladas, as células podem ser cultivadas em suspensão ou podem ser colocadas sobre uma placa de Petri (feita de vidro ou plástico) ou sobre uma lamínula de vidro, superfícies sobre as quais elas costumam aderir e crescer sob forma de uma única camada de células (Fig. 1.3). Culturas feitas desta maneira são chamadas **culturas primárias**. Muitos tipos de células assim isolados a partir de tecidos normais ou patológicos e que foram desde então mantidos *in vitro* constituem agora **linhagens permanentes de células**. A maioria das células obtidas de tecidos normais tem uma duração de vida finita, programada geneticamente. No entanto, modificações (principalmente relacionadas com oncogenes; ver Cap. 3) podem promover a imortalidade destas células *in vitro*, processo este chamado de **transformação**, que pode ser o primeiro passo da mudança do estado de uma célula normal em direção a uma célula cancerosa. Por causa do fenômeno da transformação e de outras melhorias na tecnologia do cultivo celular, a maioria dos tipos de células podem ser agora mantidos indefinidamente no laboratório. Todos os procedimentos com células e tecidos vivos devem obviamente ser executados em uma área estéril e usando-se soluções e equipamento estéreis.

APLICAÇÃO MÉDICA

A cultura de células tem sido extensamente usada para o estudo do metabolismo de células normais e cancerosas e para o desenvolvimento de novos fármacos. Esta técnica também é útil para o estudo de microorganismos que só crescem no interior de células, como os vírus, o *Mycoplasma* e alguns protozoários (Fig. 1.13). Em citogenética, a determinação do cariótipo (o número e morfologia dos cromossomos de um indivíduo) pode ser realizada pelo cultivo de linfócitos do sangue ou de fibroblastos da pele. Examinando células durante a divisão mitótica podem-se descobrir anomalias, no número e na morfologia dos cromossomos, que podem ser correlacionadas com numerosas doenças genéticas. Além disso, a cultura de células é essencial para a aplicação de técnicas modernas de biologia molecular.

FRACIONAMENTO CELULAR

Organelas e outros componentes das células e tecidos podem ser purificados e isolados por meio de uma técnica chamada fracionamento celular. Este é um processo físico pelo qual é usada força centrífuga para separar organelas e componentes celulares em função de seus coeficientes de sedimentação. O coeficiente de sedimentação de uma partícula depende de seu tamanho, forma, densidade e viscosidade do meio em que está suspensa (Fig. 1.14). As organelas e moléculas obtidas por estas técnicas podem ser analisadas ao microscópio eletrônico para se verificar sua pureza (Fig. 1.15) e sua composição química, e funções podem ser estudadas *in vitro*.

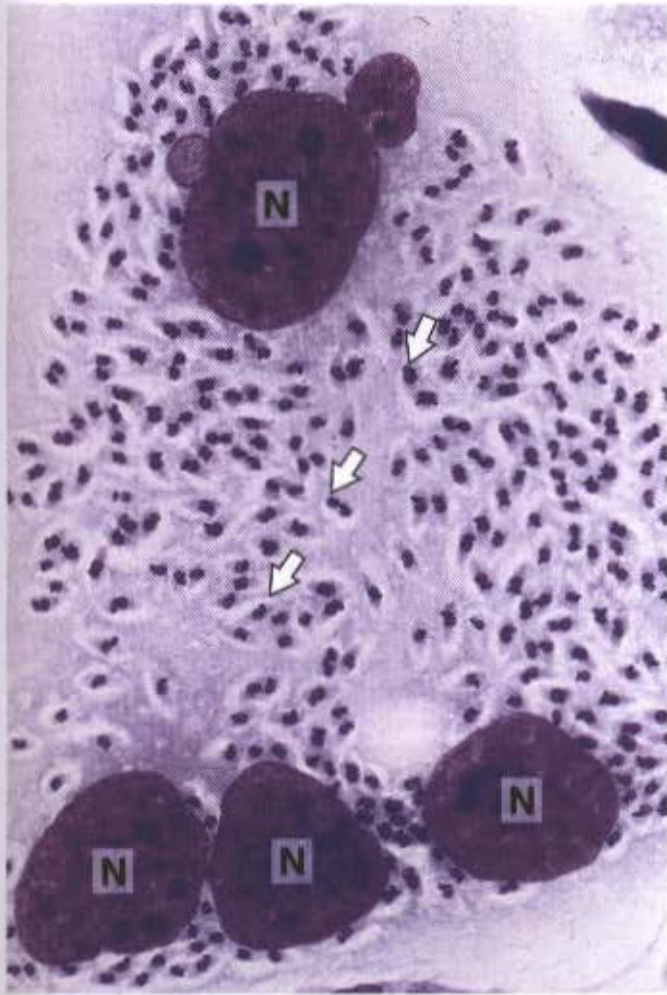



Fig. 1.13 Fotomicrografia de fibroblastos de galinha que foram cultivados e infectados com *Trypanosoma cruzi*, que são as pequenas partículas espalhadas pelo citoplasma (setas). Embora a separação entre as células não seja visível, os seus núcleos são facilmente observados (N). Coloração pelo método de Giemsa. Médio aumento. (Cortesia de S. Yoneda.)

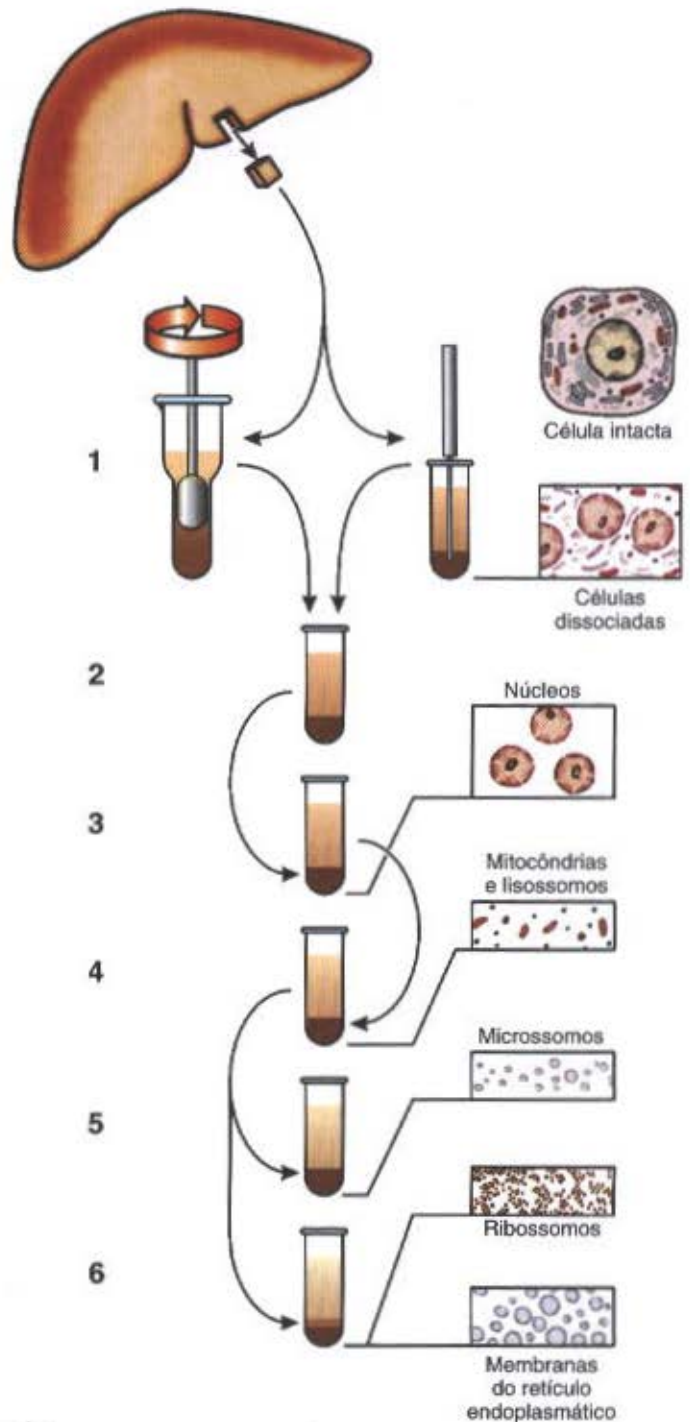



Fig. 1.14 O fracionamento celular permite o isolamento de componentes da célula através de centrifugação diferencial. A coluna de desenhos na porção direita da figura mostra as organelas celulares obtidas ao fundo de cada tubo após cada centrifugação. A força centrífuga é expressa em unidades **g**, equivalentes à força da gravidade. **(1)** Um fragmento de tecido é picado com uma navalha de barbear ou com tesoura e depois dissociado com um homogenizador ou por ultra-som. **(2)** O tecido dissociado permanece em repouso durante cerca de 20 min para que grumos não dissociados e fibras da matriz extracelular precipitem. **(3)** O sobrenadante é centrifugado a 1.000 g por 20 min. Os núcleos são precipitados no fundo do tubo. **(4)** O sobrenadante é centrifugado a 10.000 g por 20 min. Mitocôndrias e lisossomos precipitam. **(5)** O sobrenadante é centrifugado a 105.000 g por 120 min. Os microssomos precipitam. **(6)** Se o sobrenadante é tratado com desoxicolato de sódio antes da centrifugação, os microssomos se dissociam e precipitam separadamente como ribossomos e membranas do retículo endoplasmático granuloso. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 9a ed. Saunders, 1968.)

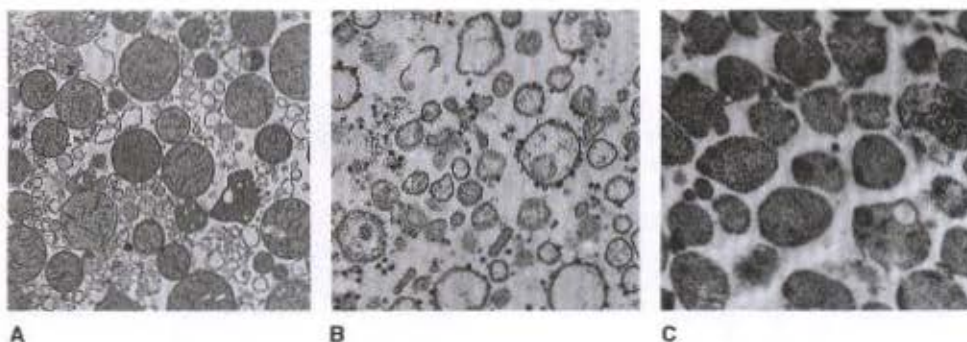



Fig. 1.15 Micrografias eletrônicas de três frações celulares isoladas por centrifugação em gradiente de densidade. **A:** Fração de mitocôndrias, contaminada com retículo endoplasmático. **B:** Fração de microssomos. **C:** Fração de lisossomos. Grande aumento. (Cortesia de P. Baudhuin.)

HISTOQUÍMICA E CITOQUÍMICA

Os termos **histoquímica** e **citoquímica** são usados para indicar métodos que identificam e localizam substâncias tanto em cortes histológicos como em células cultivadas. Vários procedimentos são usados para obter este tipo de informação, a maioria deles baseados em reações químicas específicas ou em interações de alta afinidade entre moléculas. Estes métodos normalmente originam substâncias insolúveis coloridas ou elétron-densas, que permitem a localização de átomos ou moléculas por microscopia de luz ou eletrônica.

Íons

Vários íons (por exemplo, cálcio, ferro, fosfato) podem ser localizados em tecidos com estes métodos, usando reações químicas que produzem produtos insolúveis escuros ou coloridos (Fig. 1.16).

Ácidos Nucléicos

O DNA pode ser identificado e quantificado nos núcleos das células por meio da reação de Feulgen, que produz uma cor vermelha no DNA. O DNA e o RNA também podem ser evidenciados pela coloração de células ou cortes de tecidos com corante básicos.

Proteínas

Embora haja métodos gerais para detectar proteínas em células e cortes de tecidos, os métodos histoquímicos normalmente não permitem localização de proteínas específicas, o que pode ser feito pela **imunocitoquímica** (ver mais adiante neste capítulo).

Há, porém, vários métodos histoquímicos que revelam com maior ou menor especificidade um grupo grande de proteínas, as enzimas. Estes métodos normalmente aproveitam a capacidade das enzimas para reagir com ligações químicas específicas. A maioria dos métodos histoenzimáticos funciona do seguinte modo: 1) cortes de tecidos são imersos em uma solução que contém o substrato da enzima cuja presença se quer verificar, e desta maneira se permite que a enzima presente nas células ou matriz interaja com seu substrato; 2) em seguida o corte é posto em contato com uma substância marcadora que reage com uma molécula resultante da degradação ou da transformação do substrato; 3) o produto final da reação, que deve ser insolúvel, precipita sobre o local que contém a enzima, denunciando-a; este produto final deve ser colorido ou elétron-denso para ser visível por microscopia de luz ou

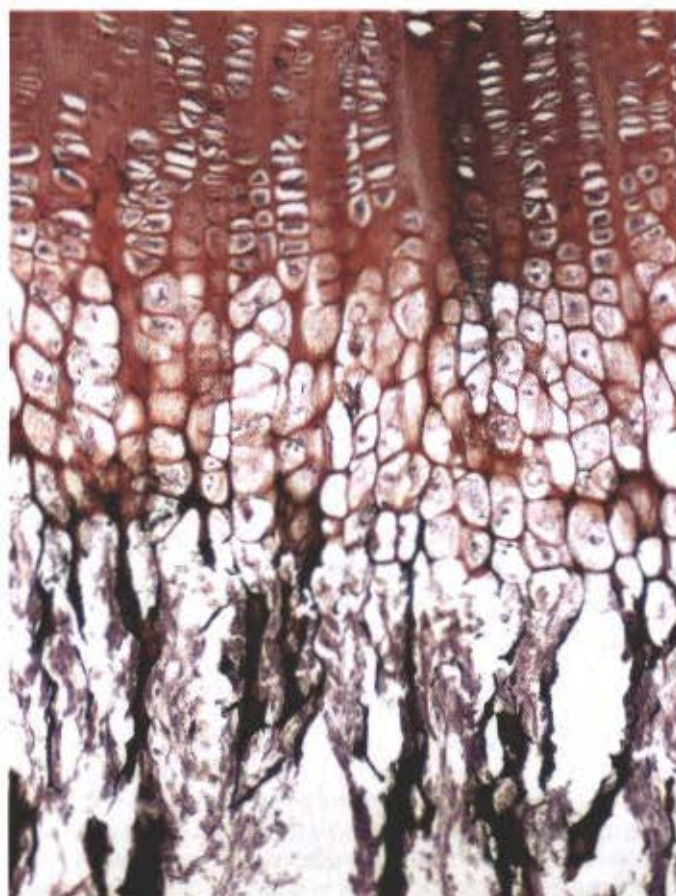



Fig. 1.16 Fotomicrografia de um corte de osso tratado por uma técnica histoquímica para demonstrar íons cálcio. O precipitado escuro indica a presença de fosfato de cálcio no osso e na cartilagem calcificada. Tecido cartilaginoso não calcificado (corado em marrom) está na metade superior da figura. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

eletrônica. Ao examinar um destes cortes ao microscópio, é possível observar as células (ou organelas) cobertas com um material colorido ou elétron-denso.

Alguns exemplos de enzimas que podem ser detectadas são:

Fosfatases são enzimas amplamente encontradas no organismo. Elas clivam a ligação entre um grupo fosfato e um resíduo de álcool de moléculas fosforiladas. O produto final da reação é insolúvel e colorido, geralmente fosfato ou sulfeto de chumbo. Por estas técnicas podem-se detectar fosfatases alcalinas que têm sua atividade máxima em um pH alcalino (Fig. 1.17). Freqüentemente se usa uma reação de detecção de fosfatases ácidas para demonstrar **lisossomos**, organelas citoplasmáticas que contêm grande quantidade destas enzimas (Fig. 1.18).

Deidrogenases removem hidrogênio de um substrato e o transferem a outro. Há muitas deidrogenases nas células, onde elas têm um papel importante em vários processos metabólicos. A demonstração histoquímica de deidrogenases consiste em incubar cortes de tecidos não fixados em uma solução de substrato que contém uma molécula que, ao receber hidrogênio, precipita sob forma de uma substância colorida insolúvel. Por este método, a succinodeidrogenase – enzima fundamental do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) – pode ser localizada nas mitocôndrias.

A **peroxidase**, presente em vários tipos celulares, é uma enzima que promove a oxidação de certos substratos e a transferência de íons de hidrogênio para peróxido de hidrogênio, produzindo ao mesmo tempo moléculas de água.

Fig. 1.17 Fotomicrografia de corte de rim tratado pelo método de Gomori para demonstrar a enzima fosfatase alcalina. Os locais onde esta enzima está presente (superfícies celulares) estão escuros devido ao precipitado de sais de chumbo (setas). Médio aumento.

Para a detecção de peroxidase, células ou cortes de tecido são incubados em uma solução que contém peróxido de hidrogênio e 3,3-diaminoazobenzidina. Esta última substância é oxidada na presença de peroxidase, resultando em um precipitado insolúvel marrom ou elétron-denso que permite a localização da atividade de peroxidase em microscópios de luz e eletrônicos. A atividade de peroxidase em células de sangue, que é importante no diagnóstico de leucemias, pode ser evidenciada por este método.

Pelo fato da peroxidase ser uma enzima extremamente ativa e produzir rapidamente uma quantidade apreciável de precipitado insolúvel, ela tem uma importante aplicação prática: ser usada para marcar outras moléculas. Moléculas de peroxidase podem ser extraídas de vegetais, isoladas e acopladas com outras moléculas. Mais adiante neste capítulo serão estudadas várias aplicações da marcação de moléculas com peroxidase.

Polissacarídeos e Oligossacarídeos

Os polissacarídeos do nosso organismo existem livres ou combinados com proteínas e lipídios. Quando combinados eles constituem um grupo heterogêneo e extremamente complexo. Eles podem ser demonstrados pela reação de ácido periódico-Schiff (PAS), que se baseia na transformação de radicais 1,2-glicol presentes nos açúcares em resíduos de aldeído. Estes resíduos são, em seguida, revelados pelo reagente de Schiff, que produz uma coloração púrpura ou magenta nos locais do corte em que há muitos polissacarídeos.

Um polissacarídeo livre muito encontrado no organismo é o glicogênio, que pode ser demonstrado pela reação de PAS em fígado, músculo estriado e outros tecidos onde se acumula.

Glicoproteínas são moléculas de proteínas associadas com cadeias pequenas e ramificadas de açúcares (oligossacarídeos). A cadeia protéica predomina em peso e volume sobre a cadeia de oligossacarídeo. Enquanto algumas glicoproteínas não contêm nenhum grupo ácido (glicoproteínas neutras) e são PAS-positivas, outras possuem radicais carboxila ou sulfato. Como tanto o glicogênio como as glicoproteínas neutras são PAS-positivos, a especificidade da reação de PAS pode ser melhorada comparando a coloração de cortes submetidos a esta técnica com outros que foram pré-tratados com uma enzima que digere glicogênio (por exemplo, amilase salivar). Estruturas que se coram intensamente por PAS mas que perdem esta capacidade quando pré-tratadas com amilase contêm glicogênio. A Fig. 1.19 mostra exemplos de estruturas coradas pela reação de PAS.

Glicosaminoglicanas são polissacarídeos não ramificados, fortemente aniônicos, que contêm monossacarídeos aminados (amino-açúcares). Quando um grande número de cadeias de glicosaminoglicanas se prende ao longo de um eixo protéico elas constituem as proteoglicanas. Alguns dos componentes mais importantes da matriz extracelular do tecido conjuntivo são proteoglicanas (ver Caps. 5 e 7). Diferentemente das glicoproteínas, nas proteoglicanas as cadeias de carboidrato constituem o componente principal

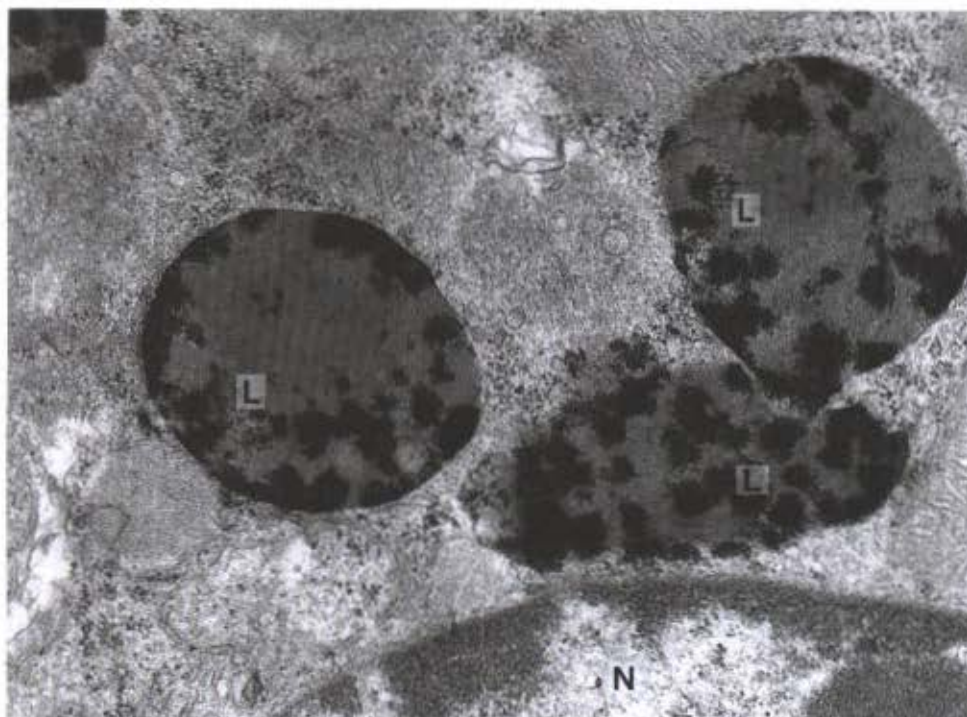



Fig. 1.18 Detecção de fosfatase ácida. Micrografia eletrônica de uma célula de rim de rato que mostra três lisossomos (L) junto de um núcleo (N). O depósito escuro no interior destas organelas é fosfato de chumbo que precipitou nos locais onde havia fosfatase ácida. Grande aumento. (Cortesia de E Katchburian.)

da molécula. Glicosaminoglicanas e glicoproteínas ácidas são fortemente aniônicas por causa do seu alto conteúdo de grupos carboxila e de sulfato. Por esta razão, eles reagem intensamente com o corante Alcian blue.

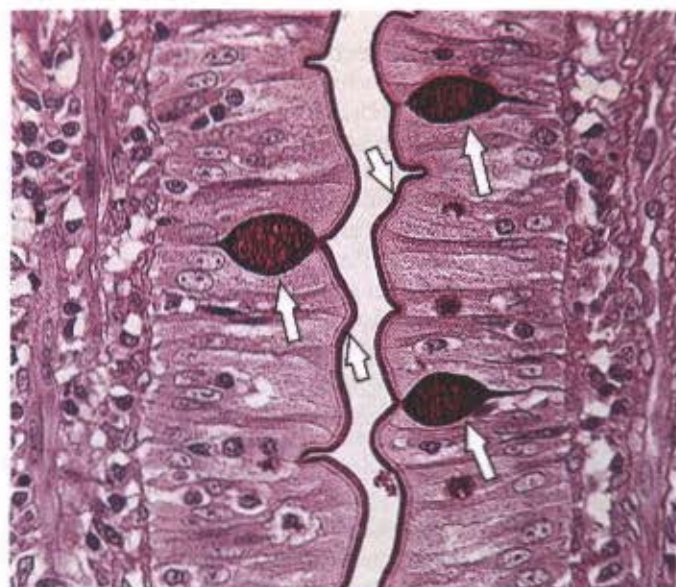



Fig. 1.19 Fotomicrografia de uma vilosidade intestinal corada pela técnica de ácido periódico-Schiff. A intensa coloração na bordadura em escova da superfície celular (setas curtas) e no produto de secreção das células caliciformes (setas longas) é devida ao alto conteúdo de polissacarídeos nestas estruturas. Corte contracorado com hematoxilina. Grande aumento.

Lipídios

A melhor maneira de revelar os lipídios é por meio de corantes que são solúveis em lipídios. Cortes obtidos por congelação são imersos em soluções alcoólicas saturadas com esses corantes (os corantes Sudan IV e Sudan black são os mais usados). O corante se dissolve nas gotículas de lipídios, as quais adquirem a cor do corante. Métodos adicionais usados para a localização de colesterol e seus ésteres, de fosfolipídios e de glicolipídios são úteis para diagnosticar doenças metabólicas em que há acúmulo intracelular de diferentes tipos de lipídios.

APLICAÇÃO MÉDICA

Muitos procedimentos histoquímicos são usados em diagnóstico laboratorial. A reação de Perls para ferro, as reações de PAS-amilase para glicogênio e Alcian blue para glicosaminoglicanas são habitualmente aplicadas a biópsias de tecidos de pacientes em que se quer diagnosticar doenças em que se acumulam nos tecidos quantidades elevadas de ferro (por exemplo, hemocromatose, hemossiderose), glicogênio (glicogenoses), glicosaminoglicanas (mucopolissacaridoses) e esfingolipídios (esfingolipidoses).

DETECÇÃO DE MOLÉCULAS EM CORTES HISTOLÓGICOS POR MEIO DE INTERAÇÕES MOLECULARES DE ALTA AFINIDADE

Uma molécula presente em uma célula ou em um corte de tecido pode ser detectada por meio de compostos que in-

teragem especificamente com a molécula que queremos detectar. Estes compostos capazes de fazer o reconhecimento devem ser previamente marcados com um **marcador** que possa ser visto por meio de um microscópio de luz ou eletrônico (Fig. 1.20). Os marcadores mais usados são: substâncias fluorescentes (para serem visualizadas com um microscópio de fluorescência ou de *laser*), átomos radioativos (para serem detectados por radioautografia), moléculas de enzimas como a peroxidase (que pode ser detectada pela demonstração da enzima com peróxido de hidrogênio e DAB), metais (geralmente partículas de ouro) que podem ser observados por microscopia de luz e eletrônica. Estes métodos se destinam principalmente para detectar açúcares, proteínas e ácidos nucléicos.

Faloidina, proteína A, lectinas e anticorpos são exemplos de compostos que interagem especificamente com outras moléculas.

A **faloidina**, que é extraída de um cogumelo (*Amanita phalloides*), interage fortemente com actina e é geralmente marcada com substâncias fluorescentes para demonstrar filamentos de actina.

A **proteína A** é uma proteína extraída de *Staphylococcus aureus* que se liga à região Fc de moléculas de imunoglobulinas (anticorpos). Quando a proteína A é ligada a um marcador, podemos detectar imunoglobulinas com grande precisão.

As **lectinas** são proteínas ou glicoproteínas derivadas principalmente de sementes de vegetais que se ligam com alta afinidade e especificidade a carboidratos. Diferentes lectinas interagem com diferentes açúcares ou seqüências de açúcares. Elas, portanto, se ligam a glicoproteínas, proteoglicanas e glicolipídios e são muito usadas para caracterizar moléculas de membranas celulares que contêm seqüências específicas de açúcares.

Fig. 1.20 Substâncias que têm grande afinidade por uma molécula podem ser marcadas e usadas para identificar esta molécula. **(1)** A molécula A tem uma afinidade intensa e específica por uma porção da molécula B. **(2)** Se A e B são colocadas em contacto, A se liga com a porção de B que ela reconhece. **(3)** Um marcador, visível em microscopia de luz ou eletrônica, pode ser ligado à molécula A. O marcador pode ser um composto fluorescente, uma enzima como a peroxidase, uma partícula de ouro ou um átomo radioativo. **(4)** A molécula B pode ser detectada se estiver presente em uma célula ou na matriz extracelular que forem incubadas com a molécula A.

Imunocitoquímica

Uma interação altamente específica entre moléculas é aquela que ocorre entre um antígeno e seu anticorpo. Por esta razão, métodos que usam anticorpos marcados são de grande utilidade para identificar e localizar proteínas e glicoproteínas.

O organismo tem células capazes de distinguir suas próprias moléculas de moléculas de outros organismos. Quando exposto a moléculas estranhas – chamadas **antígenos** – o organismo pode responder produzindo proteínas – **anticorpos** – que interagem com e se ligam especificamente ao antígeno e assim ajudam a neutralizar e eventualmente eliminar a molécula estranha. Anticorpos são proteínas que fazem parte de uma grande família, a família das **imunoglobulinas**.

Para proceder a uma reação imunocitoquímica, células em cultura ou um corte de tecido que se supõe conter uma proteína são incubados em uma solução que contém um anticorpo que reconhece esta proteína. O anticorpo se liga especificamente à proteína e sua localização pode então ser evidenciada por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador que foi acoplado ao anticorpo.

Uma das exigências mais importantes da imunocitoquímica é a disponibilidade de um anticorpo contra a proteína que se pretende detectar. Isto significa que a proteína deve ter sido previamente purificada e isolada de forma que anticorpos possam ser produzidos. Alguns métodos para isolamento de proteínas são mostrados nas Figs. 1.21 e 1.22.

ANTICORPOS MONOCLONAIS E POLICLONAIS

Suponhamos que se quer produzir anticorpos contra a proteína X de uma certa espécie animal (um rato, um humano). Se X já está isolada, ela é injetada em uma outra espécie (um coelho, uma cabra). Se a proteína é suficientemente diferente para este animal reconhecê-la como estranha – isto é, como um antígeno – o animal produzirá anticorpos contra a proteína (anticorpo de coelho contra proteína X de rato ou anticorpo de cabra contra proteína X humana). Estes anticorpos são coletados do plasma do animal e usados para imunocitoquímica.

Quando se oferece um antígeno a um animal, vários grupos (clones) de linfócitos deste animal podem reconhecer porções diferentes de X e os grupos podem produzir

anticorpos diferentes contra as várias porções. Esta mistura de anticorpos constitui o que se chama de **anticorpo policlonal**.

É possível, por outro lado, fornecer a proteína X para linfócitos mantidos em cultura (na verdade são linfócitos que foram fundidos com células de um tumor). Os diferentes grupos (clones) de linfócitos produzirão anticorpos diferentes contra as várias porções da proteína X. Cada clone pode ser isolado e cultivado isoladamente, de forma que os diferentes anticorpos contra X podem ser coletados e separados. Cada um destes anticorpos constitui um **anticorpo monoclonal**. Há várias vantagens em usar um anticorpo monoclonal em comparação a um anticorpo policlonal; por exemplo, eles costumam ser mais específicos (e, portanto, mais precisos no reconhecimento da proteína X). Por esta razão, haverá menos ligações inespecíficas com outras proteínas, o que poderia dificultar o reconhecimento da proteína X.

Há fundamentalmente duas técnicas usadas em imunocitoquímica. Na **técnica direta de imunocitoquímica** o anticorpo contra a proteína X (monoclonal ou policlonal) é ligado a um marcador apropriado. Um corte de tecido é incubado com o anticorpo durante algum tempo, de forma que o anticorpo interage e se liga a X e, a seguir, o corte é lavado para remover o anticorpo não ligado (Fig. 1.23). O corte pode então ser observado por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador utilizado (uma substância fluorescente, uma enzima, partículas de ouro). Se o marcador foi peroxidase ou outra enzima, o corte deve ser colocado em contacto com o substrato desta enzima antes de ser analisado (ver *Histoquímica e Citoquímica*). Os locais do corte que contêm a proteína X ficarão fluorescentes, ou serão cobertos por um precipitado escuro ou colorido devido à presença da enzima ou partículas de ouro.

A **técnica indireta de imunocitoquímica** é mais sensível, porém requer mais etapas na sua execução. Se quisermos detectar uma proteína X existente em tecidos de ratos, é necessário inicialmente produzir dois anticorpos diferentes: (1) anticorpos (monoclonais ou policlonais) contra a proteína X de rato feitos, por exemplo, por um coelho; (2) em um procedimento paralelo, imunoglobulina de um outro coelho (normal, não imunizado) é injetada em uma terceira espécie (por exemplo, uma ovelha ou uma

Fig. 1.21 Alguns métodos de separação de proteínas: ultracentrifugação **(A)** e cromatografia **(B)**. **A:** Uma mistura de proteínas obtida de células ou de tecidos homogeneizados é submetida a centrifugação em alta velocidade por várias horas. As proteínas se separam em bandas, de acordo com o tamanho e a densidade das moléculas. Em seguida, o meio em que foi feita a centrifugação é drenado e dividido em várias frações que contêm as diferentes proteínas, que podem então ser analisadas separadamente. **B:** Uma solução contendo uma mistura de proteínas é colocada em uma coluna preenchida por partículas dotadas de diferentes propriedades. As partículas podem, por exemplo, ter diferentes cargas eletrostáticas (atraindo proteínas de acordo com suas cargas) ou podem ter poros (agindo como peneiras para moléculas de diferentes tamanhos). Durante a migração das proteínas pela coluna, seu movimento é retardado pela interação com as partículas. Quando o líquido da coluna é recolhido, diferentes grupos de proteínas podem ser coletados separadamente.

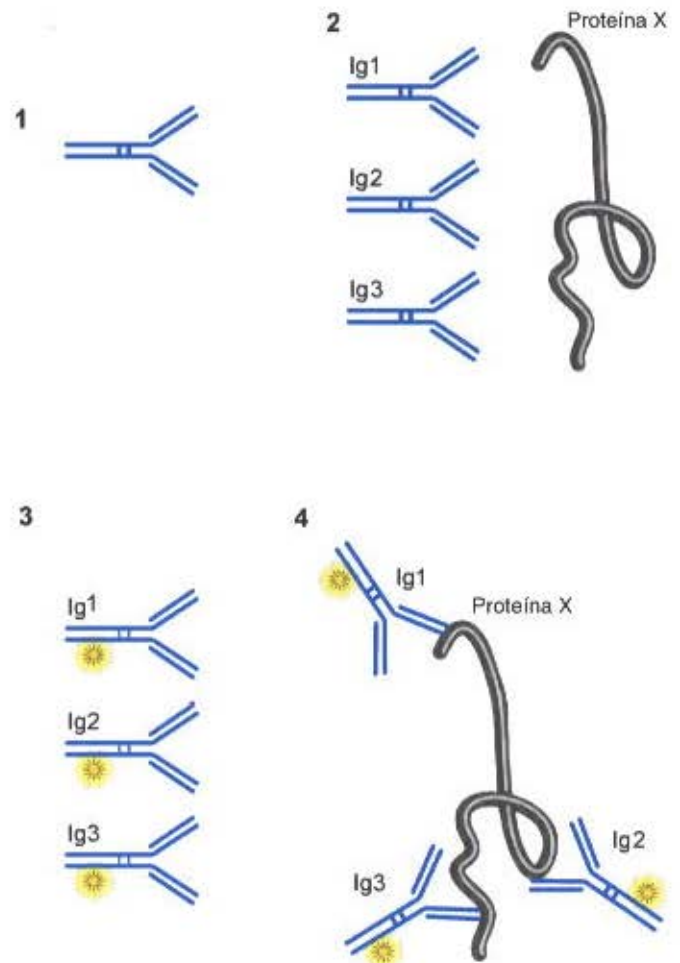
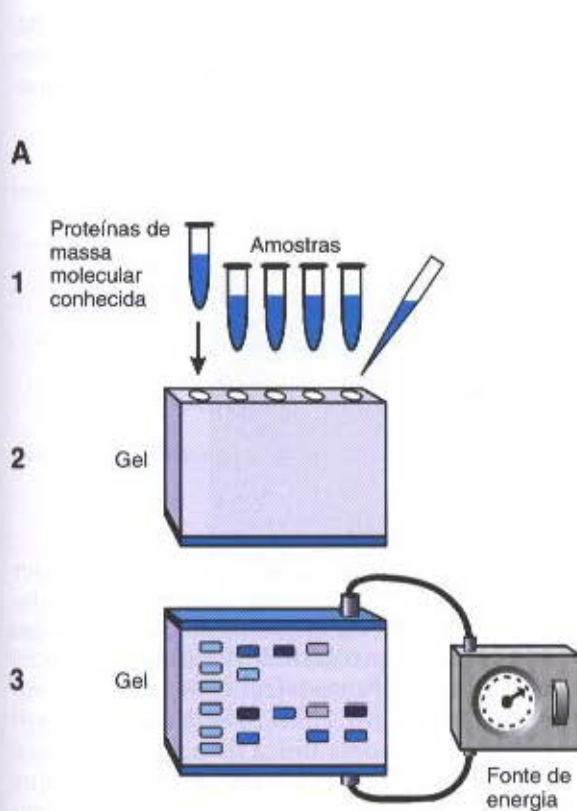



Fig. 1.23 Técnica direta de imunocitoquímica. **(1)** Molécula de imunoglobulina (Ig). **(2)** Produção de anticorpo policlonal. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie, por exemplo, um coelho. Várias Igs de coelho são produzidas contra a proteína X. **(3)** Marcação do anticorpo. As Igs de coelho são acopladas a um marcador. **(4)** Reação imunocitoquímica. As Igs marcadas reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X presentes em um corte, que pode ser observado no microscópio.

Fig. 1.22 Separação de proteínas por eletroforese em gel. **A:** Isolamento das proteínas. **(1)** Misturas de proteínas são obtidas de células e tecidos homogeneizados. Elas são freqüentemente tratadas com um detergente (dodecil sulfato de sódio) e com mercaptoetanol para desenovelar e separar as cadeias e subunidades de proteínas. **(2)** As amostras são colocadas na porção superior de uma placa de gel de poliacrilamida, a qual é submetida a uma corrente elétrica contínua. **(3)** As proteínas migram ao longo do gel de acordo com seu tamanho e forma. Uma mistura de proteínas conhecidas também é colocada no gel para servir como padrão de pesos moleculares. **B:** Detecção e identificação das proteínas. **(1)** Coloração. As proteínas são coradas e a intensidade de coloração é proporcional à concentração das proteínas. **(2)** Radioautografia. Se algumas proteínas forem radioativas, elas poderão ser reconhecidas por radioautografia. Para isto, um filme de raios X é colocado sobre o gel durante algum tempo e depois revelado. Proteínas radioativas serão denunciadas por manchas escuras no filme de raio X. **(3)** Immunoblotting. As proteínas podem ser transferidas do gel para uma membrana de nitrocelulose. Esta é incubada com um anticorpo que reconhece proteínas que podem estar presentes nas amostras.

cabra). Imunoglobulina de coelho é considerada estranha por ovelhas ou cabras que respondem produzindo um anticorpo contra a imunoglobulina – um antianticorpo ou antiimunoglobulina. Este anticorpo é, em seguida, ligado a um marcador adequado.

Na primeira etapa da técnica indireta, um corte de um tecido de rato que se supõe conter a proteína X é incubado inicialmente com anticorpo de coelho antiproteína X de rato. Depois de lavar os cortes, estes são incubados com o antianticorpo marcado que reconhecerá e se ligará ao anticorpo de coelho que se havia ligado à proteína X (Fig. 1.24). Em seguida o corte é observado ao microscópio de luz ou eletrônico após tratamento adequado, dependendo do marcador utilizado. Apesar de ser mais complexa, a técnica de imunocitoquímica indireta é mais sensível, respondendo com um sinal maior que a técnica direta, como

Fig. 1.24 Técnica indireta de imunocitoquímica. **(1)** Produção de um anticorpo policlonal primário. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie, por exemplo, um coelho. Várias Igs de coelho são produzidas contra a proteína X. **(2)** Produção de um anticorpo secundário. Ig de um outro coelho, normal e não imunizado, é isolada e injetada em um animal de uma terceira espécie, por exemplo, uma cabra. São produzidas Igs de cabra contra Igs de coelho. As Igs de cabra são purificadas e acopladas a um marcador. **(3)** Primeira etapa da reação imunocitoquímica. As Igs de coelho reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X. **(4)** Segunda etapa da reação imunocitoquímica. As Igs de cabra marcadas reconhecem e se ligam às Igs de coelho, indicando a presença da proteína X.

pode ser observado pela comparação das Figs. 1.23 e 1.24. Há métodos indiretos que envolvem o uso de outras moléculas intermediárias, como a técnica que utiliza biotina-avidina.

APLICAÇÃO MÉDICA

A imunocitoquímica contribuiu significativamente para a pesquisa em biologia celular e para a melhoria de procedimentos diagnósticos. As Figs. 1.25 a 1.28 contêm exemplos de detecção imunocitoquímica de moléculas. A Tabela 1.1 mostra algumas das aplicações rotineiras de procedimentos de imunocitoquímica na prática clínica.

Técnicas de Hibridização

O desafio central da moderna biologia celular é entender o funcionamento das células em seus detalhes moleculares. Este objetivo requer técnicas que permitem análise das moléculas envolvidas no processo de fluxo de informação do DNA para proteína. Muitas técnicas são baseadas em hibridização (ou hibridação). Hibridização é a ligação entre duas moléculas de cadeia única de ácidos nucléicos (DNA com DNA, RNA com RNA ou RNA com DNA) que se reconhecem um ao outro se suas seqüências forem complementares, formando moléculas de cadeia dupla. A hibridização permite a identificação de seqüências específicas de DNA ou RNA.

HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

Quando aplicada diretamente a células e cortes de tecidos, esfregaços ou cromossomos de células mitóticas, a técnica é chamada de hibridação *in situ*. Esta técnica é excelente para averiguar se uma célula tem uma seqüência específica de DNA (como um gene ou parte de um gene), para definir a localização de um gene em um cromossomo e para identificar as células nas quais um gene específico está sendo transcrito. O DNA deve ser inicialmente desnaturado por calor ou agentes desnaturantes fazendo com que as suas duas cadeias se separem. As cadeias estão agora prontas para serem ligadas a um segmento de cadeia simples de DNA ou a um segmento de RNA que sejam complementares à seqüência que desejamos analisar. Esta seqüência é chamada de **sonda**. A sonda pode ser obtida por clonagem, por amplificação da seqüência por meio de PCR (*polymerase chain reaction*) ou por síntese se a seqüência desejada for curta. A sonda deve ser ligada a um marcador, normalmente um isótopo radioativo (que pode ser localizado por radioautografia) ou um nucleotídeo modificado (digoxigenina) que pode ser identificado por imunocitoquímica.

Na hibridação *in situ* as lâminas contendo os cortes de tecido, células ou cromossomos são inicialmente aquecidas para separar as cadeias duplas de DNA. Em seguida, uma solução contendo a sonda é colocada sobre o espécime por um período de tempo necessário para hibridação. Depois de lavar a lâmina, a localização da sonda ligada a sua seqüência complementar é indicada pelo marcador utilizado (Fig. 1.29).

Fig. 1.25 Fotomicrografia de uma célula decidual de camundongo cultivada *in vitro*. A proteína desmina, que forma filamentos intermediários que fazem parte do citoesqueleto, foi detectada com uma técnica de imunofluorescência (imunocitoquímica) indireta. Uma malha de filamentos intermediários fluorescentes ocupa a maior parte do citoplasma. O núcleo (N) está corado em azul. Grande aumento. (Cortesia de Fabiano G Costa e P.A. Abrahamsohn.)

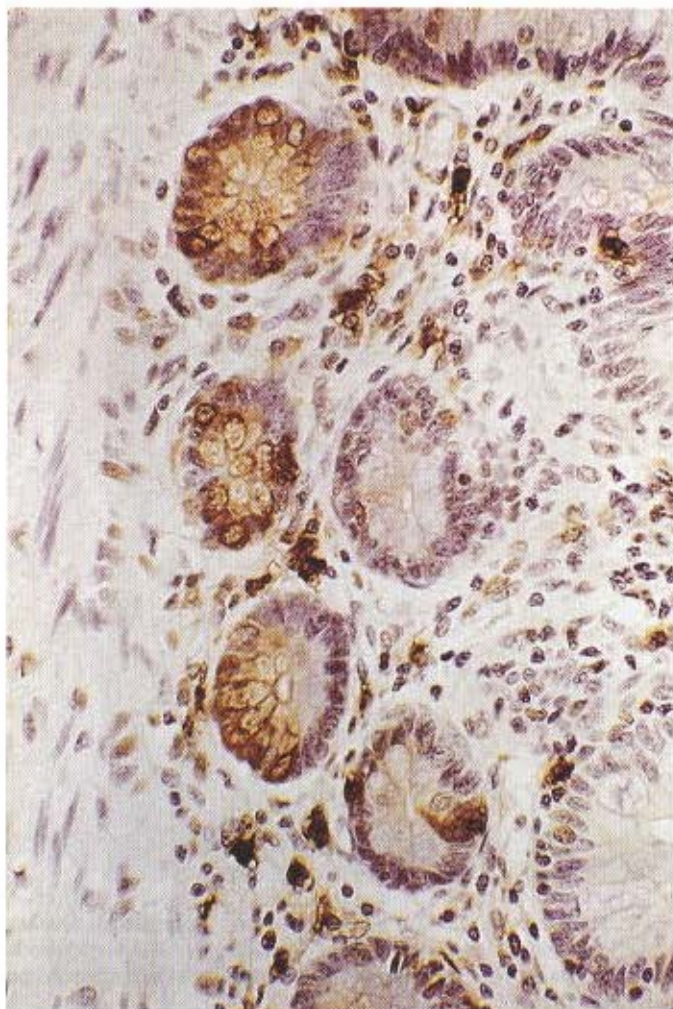



Fig. 1.26 Fotomicrografia de um corte de intestino delgado no qual um anticorpo contra a enzima lisozima foi aplicado para demonstrar lisossomos em macrófagos e em células de Paneth. A cor marrom é o resultado da reação feita para demonstrar a enzima peroxidase, marcador acoplado ao anticorpo secundário. Núcleos contracorados com hematoxilina. Médio aumento.

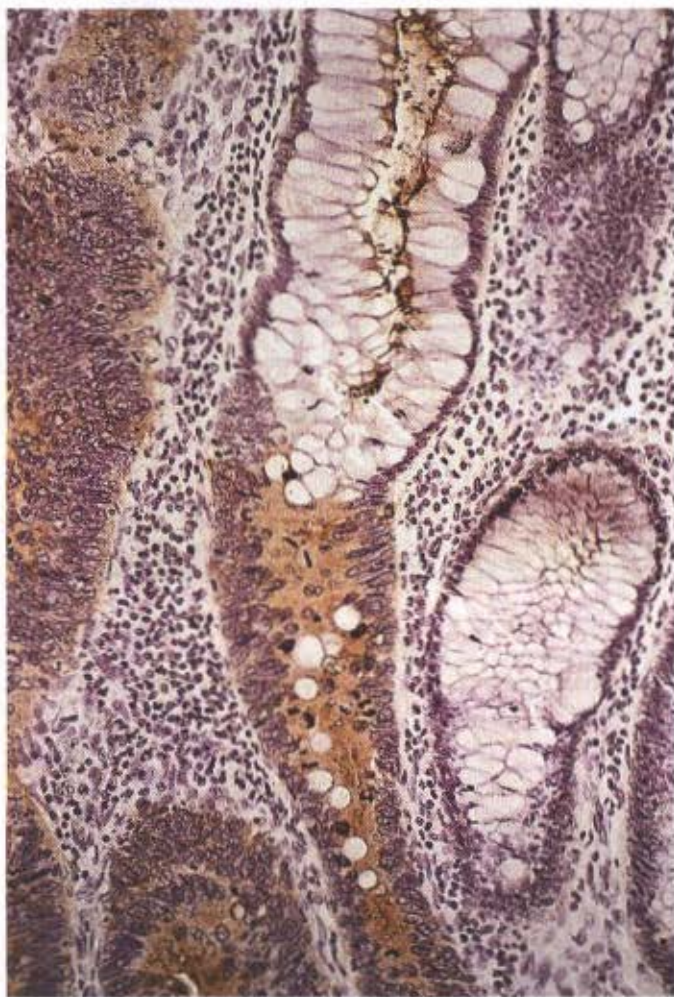



Fig. 1.27 Antígeno carcinoembriônico é uma proteína presente em vários tumores malignos, principalmente da mama e intestinos. Esta fotomicrografia é uma demonstração imunocitoquímica de antígeno carcinoembriônico em uma secção de um adenocarcinoma de intestino grosso. O anticorpo estava marcado com peroxidase, evidenciada pela cor marrom. Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento.

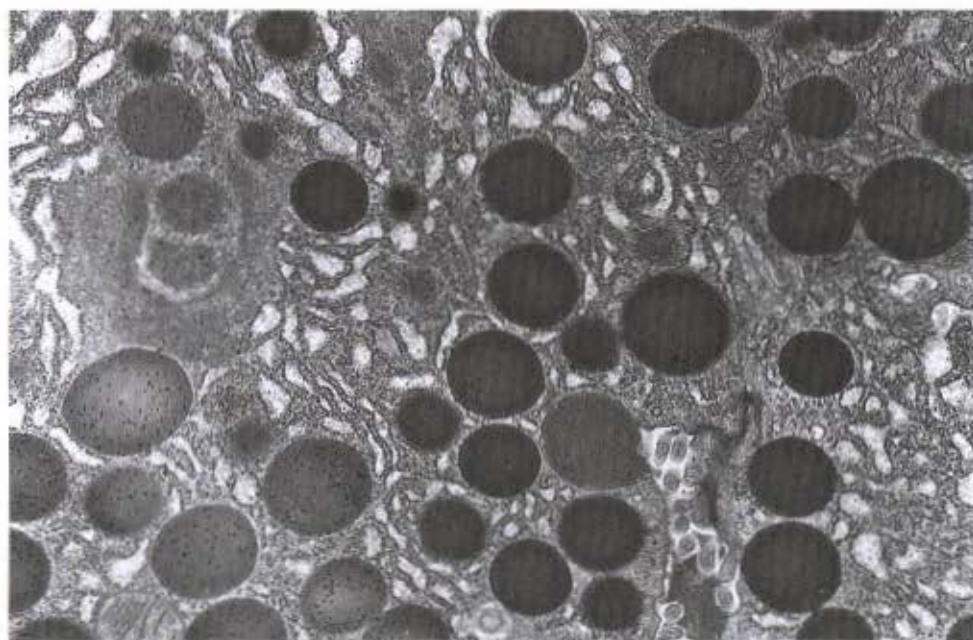



Fig. 1.28 Secção de uma célula acinosa do pâncreas que foi incubada com anticorpo antiamilase e em seguida incubada com proteína A marcada com partículas de ouro. A proteína A tem uma alta afinidade por moléculas de anticorpo. As partículas de ouro são vistas como pequenos pontos pretos sobre os grânulos de secreção maduros e sobre os grânulos imaturos em formação no complexo de Golgi. Eletromicrografia. Grande aumento. (Cortesia de M Bendayan.)

Tabela 1.1 Exemplos de proteínas (antígenos) importantes para o diagnóstico e subseqüente controle de tratamento de algumas doenças

Antígenos	Finalidade Diagnóstica
Proteínas de filamentos intermediários	
Citoqueratinas	Tumores de origem epitelial
Proteína fibrilar ácida glial	Tumores de certas células da neuróglia
Vimentina	Tumores de tecido conjuntivo
Desmina	Tumores de tecido muscular
Outras proteínas	
Hormônios protéicos ou polipeptídicos	Tumores produtores de hormônios protéicos ou polipeptídicos
Antígeno carcinoembriônico (CEA)	Tumores de glândulas, principalmente as do tubo digestivo e das glândulas mamárias
Receptores para hormônios esteróides	Tumores das células dos ductos das glândulas mamárias
Antígenos de vírus	Infecções virais

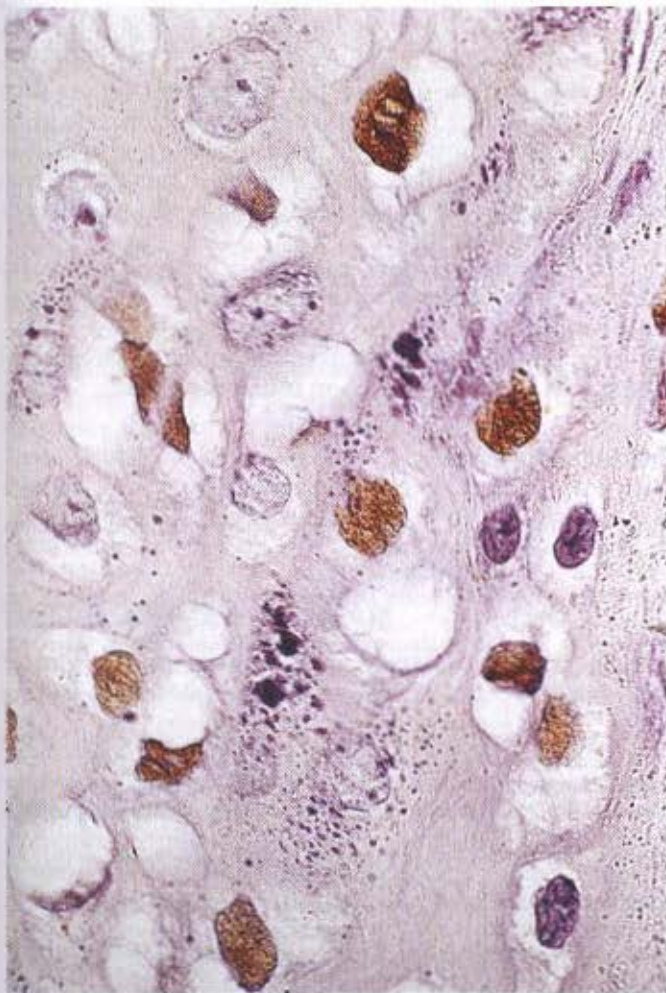



Fig. 1.29 Corte de um tumor epitelial benigno (condiloma) submetido a hibridização *in situ*. As áreas marrons são locais onde o DNA de vírus de papiloma humano tipo 2 (HPVII) está presente. Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento. (Cortesia de JE Levi.)

Hibridação pode também ser executada com DNA ou RNA purificados, colocados em apoios sólidos. Trechos de moléculas de DNA ou de RNA são separados por tamanho através de eletroforese em gel de agarose ou em gel de poliacrilamida. Em seguida são transferidos a uma folha de náilon ou de nitrocelulose por meio de um solvente onde os ácidos nucléicos podem ser analisados por hibridização. A técnica de identificação de DNA é chamada de Southern blotting; quando a eletroforese é feita com moléculas de RNA a técnica é chamada Northern blotting.

As técnicas de hibridização são altamente específicas e habitualmente usadas em pesquisa, diagnóstico clínico e medicina forense.

PROBLEMAS NA INTERPRETAÇÃO DE CORTES

Distorções e Artefatos Causados pelo Processamento dos Tecidos

Ao estudar e interpretar cortes de tecidos é importante lembrar-se de que o que está sendo observado é o resultado final de uma série de processos que começam com a fixação e terminam com a coloração do corte. As várias etapas deste procedimento podem distorcer os tecidos, fornecendo uma imagem que pode diferir da que os tecidos apresentavam quando vivas. Uma causa de distorção é a retração produzida pelo fixador, pelo etanol e pelo calor da parafina usada para inclusão. A retração é atenuada quando os tecidos são incluídos em resina.

Uma conseqüência da retração é o aparecimento de espaços artificiais nas células e entre as células e outros componentes de tecido. Outra fonte de espaços artificiais é a perda de moléculas que não foram mantidas corretamente nos tecidos pelo fixador ou que foram retiradas pelas soluções de desidratação e clareamento. Exemplos de moléculas não preservadas são o glicogênio e lipídios.

Todos estes espaços artificiais e outras distorções causadas pelo procedimento de preparação dos cortes são chamados **artefatos de técnica**. Outros artefatos podem incluir pregas do corte (que podem ser confundidas com capilares sanguíneos), precipitados de corantes ou de su-

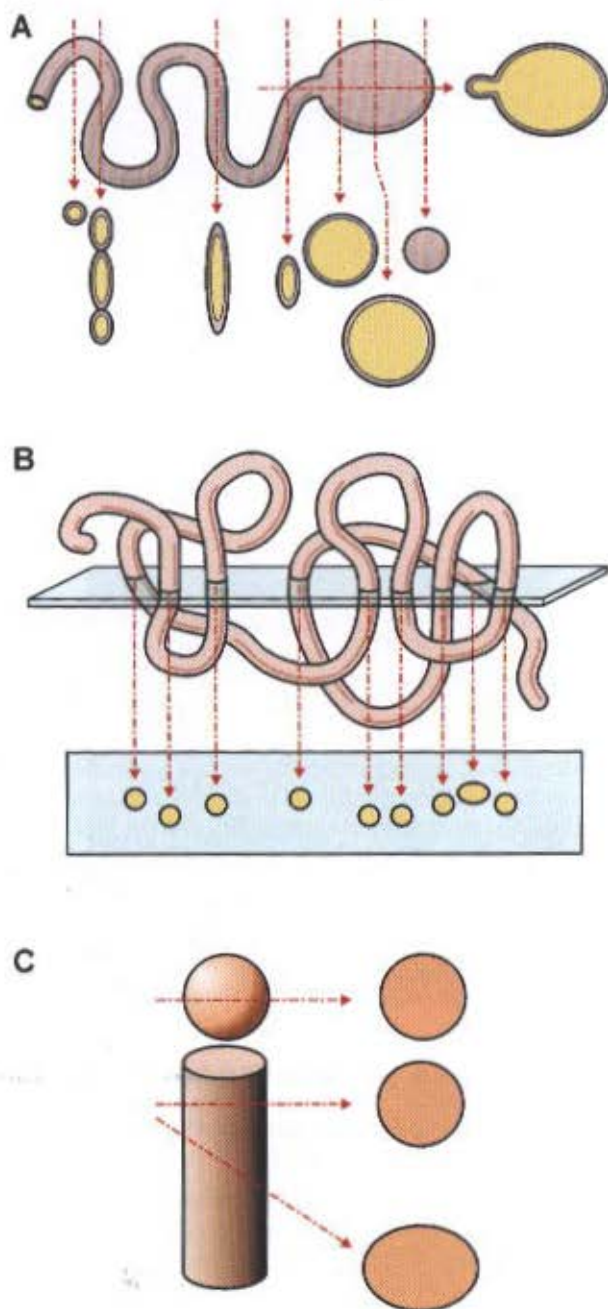



Fig. 1.30 Como diferentes estruturas tridimensionais são observadas após serem cortadas em secções delgadas. **A:** Diferentes secções de uma esfera oca e de um tubo oco. **B:** Um corte ao longo de um único tubo enovelado pode ser visto como cortes de vários tubos. **C:** Cortes através de uma esfera sólida e através de um cilindro sólido podem ser semelhantes.

jeira (que podem ser confundidos com grânulos citoplasmáticos) e muitos mais. Os estudantes devem estar atentos para a existência de artefatos e precisam tentar reconhecê-los para não serem enganados por eles.

A Totalidade do Tecido

Uma grande dificuldade apresentada por cortes de microscopia de luz é a impossibilidade de se corar diferencialmente todos os componentes das células e tecidos em um só preparado. Assim, é quase impossível observar células por um microscópio de luz e enxergar os seus núcleos, as mitocôndrias, os lisossomos, os peroxissomos, todos envolvidos por uma membrana celular e, externamente, por uma membrana basal e por matriz extracelular contendo fibras colágenas, elásticas e reticulares. Para se ter esta imagem, é necessário examinar várias preparações, cada qual corada por métodos diferentes, para se ter uma idéia completa da composição e estrutura de um tecido. Por outro lado, o microscópio eletrônico de transmissão permite a observação de células com todas suas organelas e inclusões, envolvidas pela membrana e pelos componentes da matriz extracelular.

Duas Dimensões e Três Dimensões

Quando uma estrutura tridimensional é cortada em secções muito delgadas, as secções parecem ter só duas dimensões: comprimento e largura. Isto freqüentemente conduz o observador a erros se ele não se conscientizar de que uma esfera seccionada se parece com um círculo e que um tubo seccionado se parece com um anel (Fig. 1.30). Quando um corte é observado ao microscópio, o estudante sempre deve imaginar que algo pode estar faltando à frente ou atrás daquele corte, porque muitas estruturas são mais espessas que o corte. Além disso, deve lembrar-se também de que os componentes de um tecido ou órgão são geralmente seccionados ao acaso.

Para entender a arquitetura de um órgão, é necessário estudar secções feitas em planos diferentes. Às vezes, somente a análise de secções consecutivas e a sua reconstrução em um volume tridimensional tornam possível compreender a organização de um órgão complexo.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B. et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. Garland, 1994.
Bancroft JD, Stevens A: *Theory and Practice of Histological Techniques*, Churchill Livingstone, 1977.
Cuello ACC: *Immunocytochemistry*. Wiley, 1983.
Darnell J, Lodish H, Baltimore D: *Molecular Cell Biology*, 2nd ed. Sci Am Books, 1990.
Hayat MA: *Electron Microscopy of Enzymes*, Vols.1-5. Van Nostrand-Reinhold, 1973-1977.
James J: *Light Microscopic Techniques in Biology and Medicine*. Martinus Nijhoff.
Junqueira LCU et al: *Differential staining of collagen types I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy*. Arch Histol Jap 41:267.1978.
Meek GA: *Practical Electron Microscopy for Biologists*. Wiley, 1976.
Pease AGE: *Histochemistry: Theoretical and Applied*, 4th ed. Churchill Livingstone, 1980.
Rochow TG, Tucker PA: *Introduction to Microscopy by Means of Light, Electrons, X Rays, or Acoustics*. Plenum Press, 1994.
Rogers AW: *Techniques of Autoradiography*, 3rd ed. Elsevier, 1979.
Rubbi CP: *Light Microscopy. Essential Data*. Wiley, 1994.
Spencer M: *Fundamentals of Light Microscopy*. Cambridge Univ Press, 1982.
Stoward PJ, Polak JM (eds): *Histochemistry: The Widening Horizons of its Applications in Biological Sciences*. Wiley, 1981.

2

O Citoplasma

As células são as unidades funcionais e estruturais dos seres vivos. Apesar da grande variedade de animais, plantas, fungos, protistas e bactérias, existem somente dois tipos básicos de células: as **procariontes** e as **eucariontes**.

As células **procariontes** constituem as bactérias. São células menores (1-5 μm), geralmente com uma parede por fora da membrana celular, e que não apresentam envoltório nuclear separando o material genético (DNA) dos outros constituintes celulares. Além disso, essas células não possuem histonas (proteínas básicas especiais) ligadas ao seu DNA, nem organelas citoplasmáticas envolvidas por membrana.

Excluídas as bactérias, todos os demais seres vivos são constituídos por células **eucariontes**, que são maiores do que as procariontes e apresentam o **núcleo celular** circundado por uma dupla membrana, o **envoltório nuclear**. Essas células possuem histonas associadas ao DNA e têm o citoplasma dividido por membranas, em diversos compartimentos. Neste livro será estudada apenas a célula eucarionte.

DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Durante a evolução dos metazoários as células foram aos poucos se modificando e especializando, passando a exercer certas funções com maior rendimento. O processo de especialização denomina-se **diferenciação celular**. Nele, observa-se uma seqüência de modificações bioquímicas, morfológicas e funcionais que transformam uma célula primitiva indiferenciada, que executa apenas as funções celulares básicas, essenciais para a sobrevivência da própria célula, em uma célula capaz de realizar algumas funções com grande eficiência.

A diferenciação celular também é um processo importante durante o desenvolvimento embrionário. Por exemplo, precursores da célula muscular se alongam, sintetizam proteínas fibrilares contráteis e dão origem a uma célula adaptada para a conversão eficiente de energia química em trabalho mecânico. A diferenciação depende da ativação e inativação diferencial de determinados genes.

Durante a diferenciação as modificações morfológicas são precedidas pela síntese de grande quantidade de certas proteínas. Um exemplo é a síntese das proteínas contráteis actina e miosina, pelos precursores da célula muscular. A Tabela 2.1 apresenta exemplos de células especializadas.

Com freqüência, as células se especializam em mais de uma função. Assim, as células do epitélio intestinal absorvem nutrientes para o organismo inteiro com muita eficiência e também sintetizam enzimas digestivas, como dissacaridases e peptidases (ver Cap. 15). É também freqüente que os genes ativos variem conforme a fase da vida da célula. Um exemplo é a célula muscular lisa que pode, em determinado momento, sintetizar e secretar para o meio extracelular as proteínas das fibras colágenas e elásticas, e em outro momento, sintetizar as proteínas citoplasmáticas responsáveis pela contração muscular.

PRINCIPAIS CONSTITUINTES DAS CÉLULAS

As células eucariontes apresentam duas partes fundamentais: o **citoplasma** e o **núcleo**. Os diversos componentes do citoplasma geralmente não são vistos nos preparados comuns, corados pela hematoxilina-eosina. Nesses preparados o citoplasma aparece róseo e o núcleo fortemente tingido em azul-escuro.

Citoplasma

O constituinte mais externo do citoplasma é a **membrana plasmática**, ou **plasmalema**, que é o limite entre o meio intracelular e o ambiente extracelular. No citoplasma se localizam o **citoesqueleto**, as **organelas** e os **depósitos** ou **inclusões**, geralmente temporários, de hidratos de carbono, proteínas, lipídios ou pigmentos. São exemplos de organelas as **mitocôndrias**, o **retículo endoplasmático**, o **aparelho** ou **complexo de Golgi**, os **lisossomos** e os **peroxissomos**. O espaço entre as organelas e os depósitos é preenchido pela **matriz citoplasmática** ou **citossol**, de consistência variável entre um sol e um gel, contendo diversas substâncias, como aminoácidos, proteínas, outras ma-

Tabela 2.1 Exemplos de células especializadas

Função	Células Especializadas
Movimentação	Células musculares
Síntese e secreção de enzimas	Células exócrinas do pâncreas
Síntese e secreção de substâncias mucosas	Células glandulares mucosas
Síntese e secreção de esteróides	Algumas células das glândulas adrenais, dos testículos e do ovário
Transporte de íons	Células de túbulos renais e de ductos das glândulas salivares
Digestão intracelular	Macrófagos e alguns glóbulos brancos do sangue
Transformação de estímulos químicos ou físicos em impulsos nervosos	Células sensoriais
Absorção de nutrientes	Células epiteliais do revestimento do intestino

cromoléculas, nutrientes energéticos e íons. Embora se considere a membrana como o limite externo da célula, na realidade existe continuidade entre o interior da célula e moléculas extracelulares. A membrana plasmática contém proteínas denominadas **integrinas** que se ligam a filamentos do citoesqueleto localizados no citoplasma e a macromoléculas extracelulares. Por meio dessas ligações, existe uma troca constante de influências nos dois sentidos, entre o citoplasma e o meio extracelular.

O citoplasma das células eucariontes é dividido em compartimentos por membranas que regulam o trânsito intracelular de íons e moléculas. Esses compartimentos criam microambientes intracelulares onde se concentram enzimas e seus substratos, o que aumenta muito o rendimento dos processos intracelulares.

Membrana Plasmática

A **membrana plasmática** ou **plasmalema** tem a espessura de 7,5 a 10 nm e ao microscópio eletrônico aparece como uma estrutura trilaminar, denominada **unidade de membrana** (Figs. 2.1 a 2.4), assim chamada porque essa estrutura é comum a todas as membranas existentes nas células. As membranas celulares são compostas, principalmente, por duas camadas de moléculas de fosfolipídios, com seus grupamentos não-polares (hidrofóbicos) voltados para o centro da membrana. Os grupamentos polares (hidrofílicos) desses lipídios ficam nas duas superfícies da membrana (Fig. 2.1). Aparentemente, o aspecto trilaminar das membranas celulares é devido à deposição de ósmio sobre esses grupamentos hidrofílicos localizados nas superfícies das membranas, durante a preparação do corte (Fig. 2.1). Além dos fosfolipídios que, em meio aquoso, espontaneamente se organizam em bicamada, sem gasto de energia, as membranas celulares contêm outros lipídios, como glicolipídios e colesterol.

Nas membranas, a composição lipídica de cada metade da bicamada é diferente, criando uma assimetria. Por exemplo, nas hemácias existe maior abundância de fosfatidilcolina e esfingomielina na camada externa, enquanto fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina concentram-se mais na metade interna. Os glicolipídios possuem cadeias de

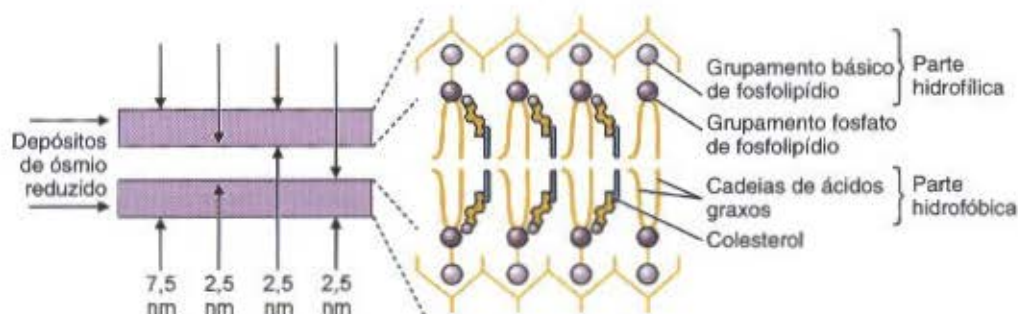



Fig. 2.1 Desenho mostrando a bicamada lipídica que constitui as membranas celulares (**direita**). As faixas escuras, à esquerda, representam as duas camadas escuras observadas no microscópio eletrônico, causadas pela deposição de ósmio nas porções hidrofílicas das moléculas dos fosfolipídios.

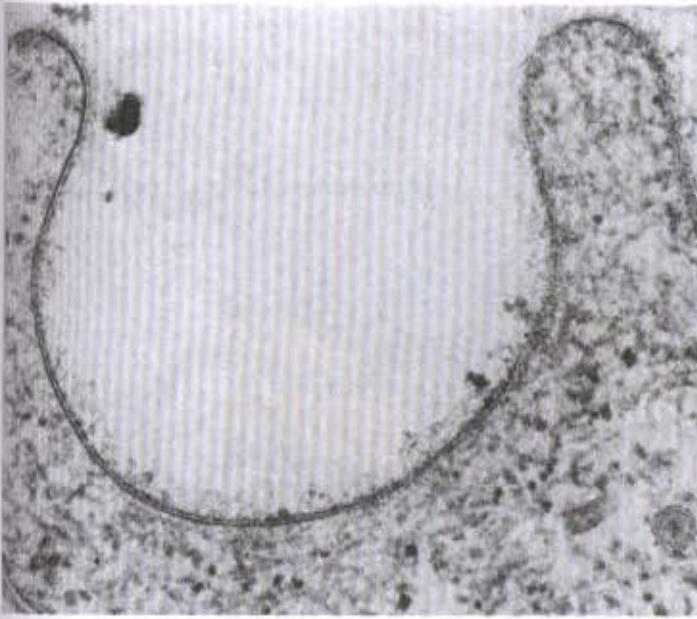



Fig. 2.2 Elétron-micrografia de corte da superfície de célula epitelial ilustrando o aspecto da unidade de membrana, com duas linhas escuras separadas por uma faixa clara. Na superfície da membrana, o depósito de material pouco denso é o glicocálice. 100.000 ×.

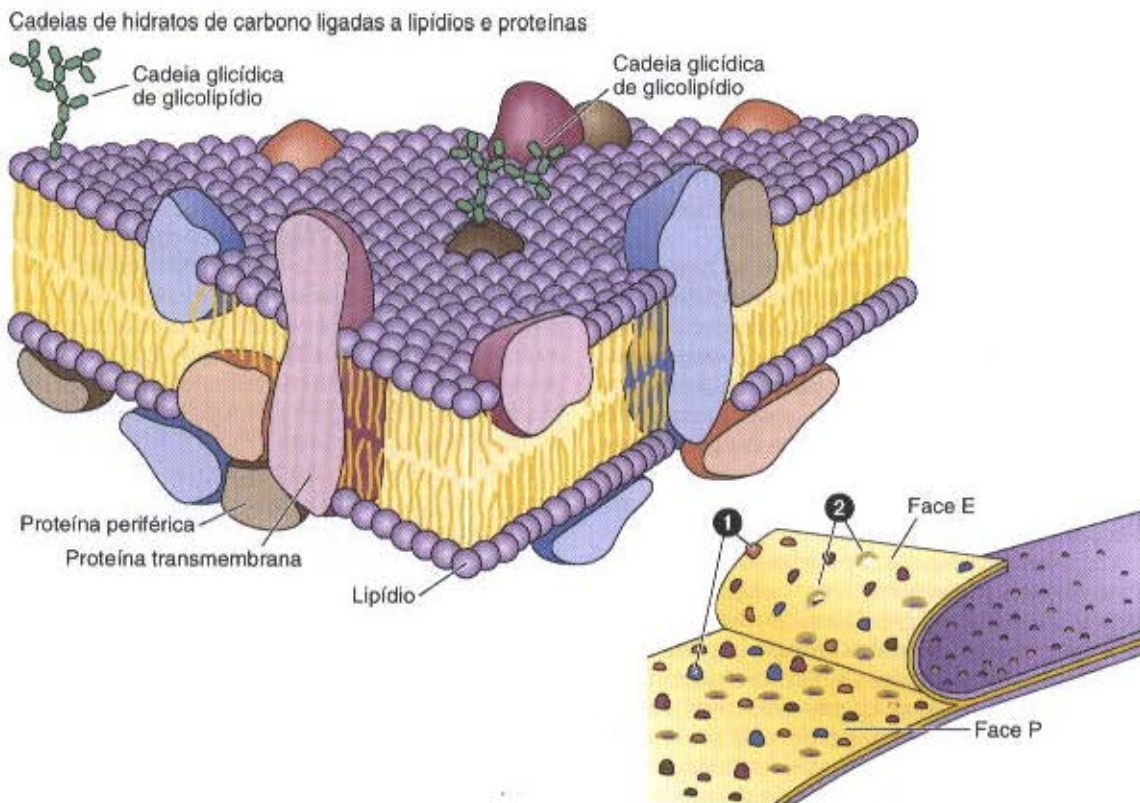



Fig. 2.3 No alto. Ultra-estrutura da membrana celular, que consiste em uma camada bimolecular de **fosfolipídios** com **moléculas protéicas** nela inseridas. As regiões hidrofóbicas das moléculas lipídicas são alongadas, enquanto suas partes hidrofílicas apresentam-se globosas. Algumas moléculas protéicas atravessam completamente a camada lipídica (proteínas transmembrana), mas outras estão embebidas apenas parcialmente. Na superfície externa da membrana existem moléculas de hidratos de carbono ligadas às proteínas e aos lipídios. Na superfície interna da membrana observam-se proteínas citoplasmáticas ligadas às proteínas da membrana. A porção média das moléculas protéicas contém aminoácidos hidrofóbicos que interagem e ligam-se aos lipídios, ancorando as proteínas na membrana. **Embaixo**. Quando a célula é congelada e fraturada (criofratura) ocorre clivagem da membrana. Observe que algumas proteínas (1) da membrana permanecem ligadas a uma superfície, enquanto outras prendem-se à superfície oposta. A cada partícula protéica, que faz saliência numa face, corresponde uma depressão (2) na outra face. A maior parte das proteínas e complexos de moléculas protéicas fica ligada ao folheto interno ou P (protoplasmático) da membrana, e um número menor fica ligado ao folheto E (externo) da membrana. No tecido congelado as ligações hidrofílicas são mais rígidas e estáveis, enquanto as interações lipídicas, que são hidrofóbicas, permanecem mais fluidas. Conseqüentemente, a clivagem ocorre na região hidrofóbica. (Modificado e reproduzido com permissão de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

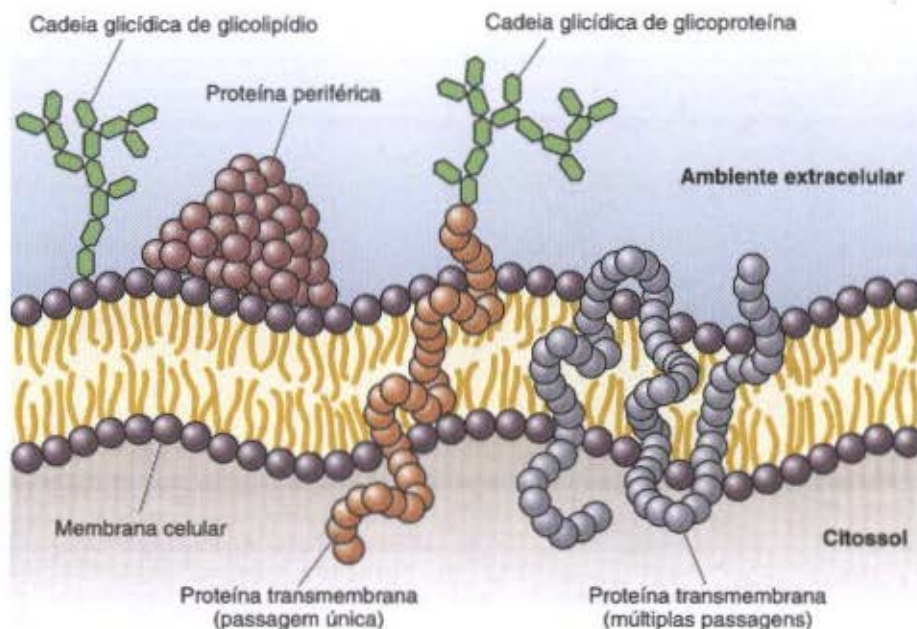



Fig. 2.4 Desenho esquemático da estrutura molecular da membrana plasmática. Observe as proteínas transmembrana de passagem única e de múltiplas passagens. O desenho mostra uma proteína periférica na superfície externa da membrana, mas essas proteínas são mais freqüentes na superfície interna, como mostra a Fig. 2.3.

oligossacarídeos que se projetam para fora, a partir da superfície celular, contribuindo para acentuar a assimetria da membrana plasmática.

O microscópio eletrônico confirmou que as moléculas **protéicas** se inserem parcial ou totalmente na membrana (Fig. 2.3). Algumas destas moléculas são poros funcionais, por onde transitam certas moléculas e íons. Outras proteínas da membrana plasmática são **receptores** de hormônios, ou de outras moléculas sinalizadoras, e de macromoléculas estruturais do meio extracelular. Uma função importante da membrana plasmática é a manutenção da constância do meio intracelular, que é diferente do líquido extracelular.

As proteínas, que representam aproximadamente 50% do peso da membrana plasmática (esse percentual varia muito nas outras membranas celulares), podem ser divididas em dois grupos. As **proteínas integrais** estão diretamente incorporadas na estrutura da membrana, enquanto as **proteínas periféricas** estão apenas fracamente associadas à membrana. As proteínas periféricas podem ser facilmente extraídas por meio de soluções salinas, porém as proteínas integrais só podem ser extraídas após a destruição da estrutura da membrana, geralmente por detergentes. Algumas proteínas integrais, denominadas **proteínas transmembrana**, atravessam inteiramente a membrana, fazendo saliência tanto na face intracelular (citoplasmática) como na superfície externa da membrana. Certas proteínas transmembrana possuem moléculas longas e dobradas, que atravessam a membrana diversas vezes. Por isso, as proteínas transmembrana podem ser divididas em **proteínas de passagem única** e **proteínas de passagem múltipla** (Fig. 2.4).

A integração das proteínas na membrana depende principalmente da interação dos aminoácidos lipofílicos da superfície da proteína com os lipídios da membrana. Mas a posição das proteínas, em relação ao plano da membrana plasmática, geralmente é determinada pela associação com moléculas do citoesqueleto (ver adiante). Todavia, quando impulsionadas pelo citoesqueleto as proteínas podem deslizar ao longo do plano da membrana, porque a bicamada lipídica é **fluida** (Fig. 2.5). A distribuição das proteínas em **mosaico** na bicamada lipídica da membrana plasmática deu origem ao modelo do **mosaico fluido** para as membranas celulares (Figs. 2.3 e 2.5). Como acontece com os lipídios, a distribuição das proteínas também é diferente nas duas camadas da membrana. Como ocorre com os glicolipídios, a porção glicídica das glicoproteínas também faz saliência para fora da célula.

As proteínas da membrana são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, completadas no aparelho de Golgi e transportadas para a superfície celular em vesículas (Fig. 2.6).

A superfície externa da membrana é recoberta por uma camada mal delimitada, rica em hidratos de carbono, o **glicocálice**, bem visível no microscópio eletrônico (Fig. 2.2). O glicocálice é constituído pelas cadeias glicídicas das glicoproteínas e glicolipídios da membrana e por glicoproteínas e proteoglicanos secretados pela célula. O glicocálice participa do reconhecimento entre as células e da união das células umas com as outras e com as moléculas extracelulares.

As trocas de substâncias entre a célula e o meio onde elas vivem têm lugar através da membrana. Moléculas pequenas e alguns íons, como Na^+, K^+ e Ca^{2+}, podem atravessar a membrana plasmática através de canais constituídos pelas proteínas integrais. Quando essa travessia não consome energia, diz-se que se trata de **difusão passiva**. Quando consome energia, chama-se **transporte ativo**. Outras vezes a transferência se realiza com a participação de proteínas

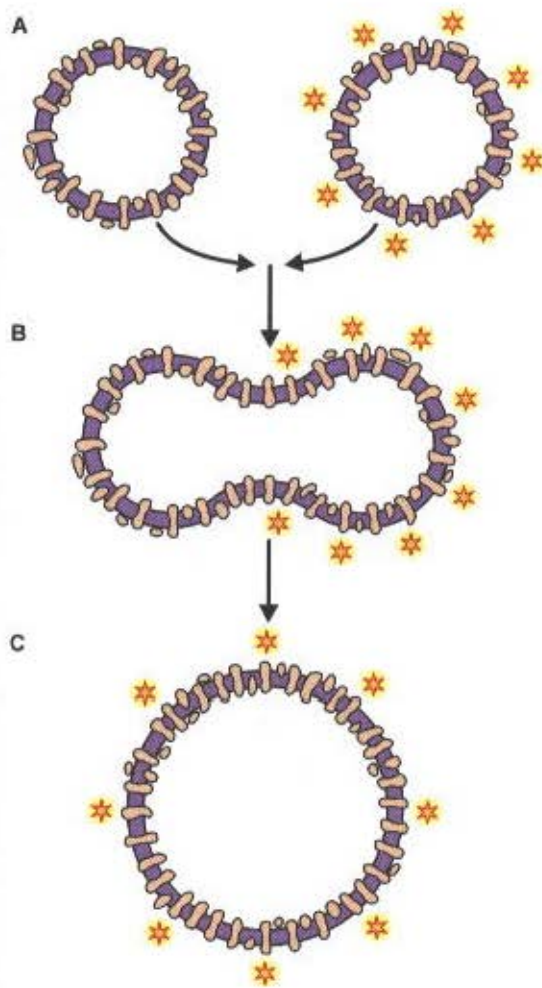



Fig. 2.5 Experimento demonstrando a fluidez da membrana celular. A membrana plasmática aparece como duas linhas paralelas que representam a porção lipídica na qual estão mergulhadas moléculas protéicas. Nesse experimento, dois tipos de células (**A**) derivadas de culturas (apenas uma com as proteínas marcadas) foram induzidas a se fundirem (**B**). Poucos minutos depois da fusão as moléculas marcadas (fluorescentes) se espalharam por toda a superfície da nova célula (**C**). No entanto, em muitas células as proteínas transmembrana estão fixadas em seus locais, por meio de ligações com o citoesqueleto.

carreadoras localizadas na membrana, mas sem gasto energético, pelo processo chamado **transporte facilitado**.

APLICAÇÃO MÉDICA

A **fibrose cística** (mucoviscidose) é uma doença hereditária causada por defeito no transporte de íons e água pela membrana plasmática, que afeta 1 em cada 2.000 recém-nascidos. O gene responsável localiza-se no cromossomo 7. Na fibrose cística, as secreções exócrinas são muito viscosas, obstruindo os ductos das glândulas (pâncreas, glândulas salivares) e as vias respiratórias, principalmente os brônquios. A obstrução dificulta a passagem das secreções, predispondo os órgãos afetados a infecções locais e a fibroses.

A entrada na célula de macromoléculas e de partículas maiores ocorre em bloco, por meio de processos que envolvem modificações visíveis na membrana plasmática. A essa entrada de material em quantidade dá-se o nome de **endocitose. Exocitose** é o processo equivalente porém na direção oposta, de dentro para fora da célula. Todavia, do ponto de vista molecular, a endocitose e a exocitose são processos diversos e que dependem da participação de proteínas diferentes. Há três variedades de endocitose: **pinocitose de fase fluida, endocitose mediada por receptores** e **fagocitose**.

PINOCITOSE DE FASE FLUIDA

Na pinocitose de fase fluida se formam pequenas invaginações da membrana, que envolvem fluido extracelular e as substâncias nele contidas. As **vesículas de pinocitose** (cerca de 80 nm de diâmetro) se destacam da membrana (Fig. 4.24) pela atividade do citoesqueleto, são puxadas para a profundidade do citoplasma e, na maioria das vezes, fundem-se com lisossomos (ver mais adiante). Nas células endoteliais dos capilares sanguíneos, as vesículas de pinocitose são impulsionadas pelo citoesqueleto e proteínas motoras até a superfície oposta da célula, onde se fundem com a membrana plasmática e liberam seu conteúdo para o meio extracelular. Neste caso, a pinocitose tem a função de movimentar moléculas do sangue dos vasos capilares para o meio extracelular dos tecidos (Fig. 11.4).

ENDOCITOSE MEDIADA POR RECEPTORES

A superfície celular contém **receptores** para diversas moléculas, como hormônios protéicos e lipoproteínas de baixa densidade (**LDL**, *low density lipoproteins*). Esses receptores podem estar espalhados por toda a superfície da célula ou localizados em áreas restritas, denominadas **fossetas cobertas** (*coated pits*). A molécula que tem grande afinidade para determinado receptor é o seu **ligante**. A união do ligante com o receptor ativa moléculas do citoesqueleto; caso os receptores estejam afastados, eles são movimentados na bicamada lipídica, indo se concentrar em pequena área da membrana (Fig. 2.7). A cobertura da fosseta, que se localiza na face citoplasmática da membrana, compõe-se de várias proteínas, principalmente **clatrina**. A clatrina e proteínas associadas formam uma malha de hexágonos e pentágonos. Arrastadas pelos filamentos do citoesqueleto, as fossetas cobertas se destacam da membrana plasmática e formam as **vesículas cobertas** (*coated vesicles*).

As vesículas cobertas logo que penetram no citoplasma perdem o revestimento de clatrina e se fundem com os **endossomos**, um sistema de vesículas e túbulos localizados no citossol, nas proximidades da superfície celular (*early endosomes*) ou mais profundamente (*late endosomes*). Em conjunto, eles formam o **compartimento endossomal**. A membrana de todos os endossomos contém bombas de H^+ que, acionadas pela energia de ATP, acidificam o interior dessa organela (cisternas endossomais). Bombas são proteínas transmembrana transportadoras de íons ou moléculas. As moléculas de clatrina que se separam das vesículas cobertas são levadas para a face interna da membrana plasmática, sendo reutilizadas.

As moléculas contidas nos endossomos podem seguir mais de uma via (Fig. 2.7). Os receptores separam-se de

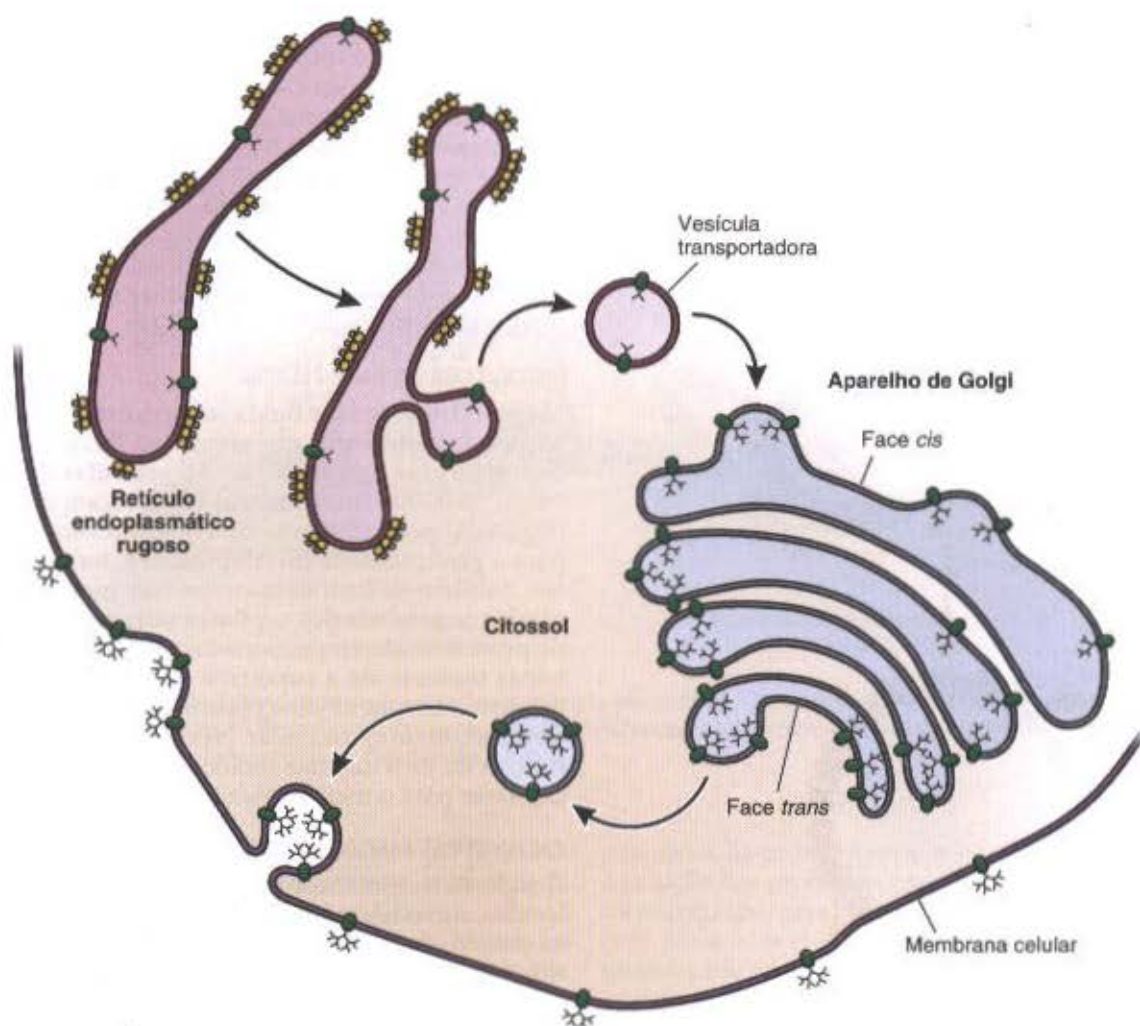



Fig. 2.6 As proteínas da membrana plasmática são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, transportadas em vesículas para o aparelho de Golgi, onde são modificadas, e daí carregadas, novamente em vesículas, para a membrana plasmática. Esse exemplo mostra a síntese e o transporte de uma glicoproteína, cuja porção glicídica é aumentada no aparelho de Golgi.

seus ligantes devido à acidez do endossomo e podem retornar à superfície celular para serem reutilizados. Um exemplo (Fig. 2.8) são os receptores para as lipoproteínas de baixa densidade ou LDL (ricas em colesterol), que são usados diversas vezes. Os ligantes, geralmente, são transferidos para os endossomos mais profundamente situados no citoplasma (*late endosomes*). No entanto, em alguns casos o ligante é devolvido ao meio extracelular para ser usado novamente. É o que acontece com o ligante **transferrina**, uma proteína do plasma sanguíneo transportadora de ferro que deixa os íons de ferro dentro da célula e é devolvida ao líquido extracelular, voltando ao sangue. Algumas vezes o complexo do ligante com o receptor passa dos endossomos para os lisossomos, onde são destruídos pelas enzimas lisossomais.

FAGOCITOSE

Alguns tipos celulares, como os macrófagos e os leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos), são especializados para englobar e eliminar bactérias, fungos, protozoários, células danificadas e moléculas do meio extracelular que se tornaram desnecessárias. Por exemplo, quando uma bactéria invasora se prende à membrana do macrófago, esta célula emite prolongamentos laminares, chamados **pseudópodos**, que se estendem sobre a bactéria e acabam por englobá-la em um vacúolo intracelular, o **fagossomo**. A fagocitose é um processo que depende da ligação da partícula com receptores da superfície celular. O ligante aderido ao receptor promove modificações na camada citoplasmática localizada logo abaixo da membrana, denominada **camada cortical**. Esta camada contém muitos filamentos de actina e, normalmente, tem a consistência de um gel. O complexo ligante-receptor desencadeia um processo mediado por Ca^{2+} que ativa a proteína **gelsolina** e transforma o gel cortical num sol, permitindo que a célula emita os pseudópodos da fagocitose. As bordas dos pseudópodos se fundem, formando o fagossomo.

Exocitose consiste na fusão de vesículas citoplasmáticas com a membrana plasmática e na expulsão do conteúdo da vesícula para fora da célula, sem que haja ruptura da superfície celular. Um exemplo típico é a expulsão das moléculas armazenadas nas vesículas das células secreto-

ras, como ocorre nas glândulas salivares e no pâncreas. A exocitose é um processo complexo, porque todas as membranas da célula têm carga negativa, devido à presença dos radicais fosfato nos fosfolipídios. Por isso, quando estruturas cobertas por membrana se aproximam, elas se repelem, salvo quando existem interações moleculares que determinam o processo de fusão. É o que acontece na exocitose, que é mediada por diversas proteínas específicas (**proteínas fusogênicas**). A exocitose geralmente depende de um aumento na concentração citossólica de Ca^{2+}.

Na exocitose há fusão da membrana da vesícula citoplasmática com a membrana plasmática, porém na endocitose se forma uma vesícula utilizando porções da membrana plasmática. Assim, na exocitose a superfície celular ganha, e na endocitose perde, membrana. As porções de membrana retiradas pela endocitose retornam à membrana plasmática pela exocitose, formando-se um **fluxo de membrana** (Figs. 2.7 e 2.8).

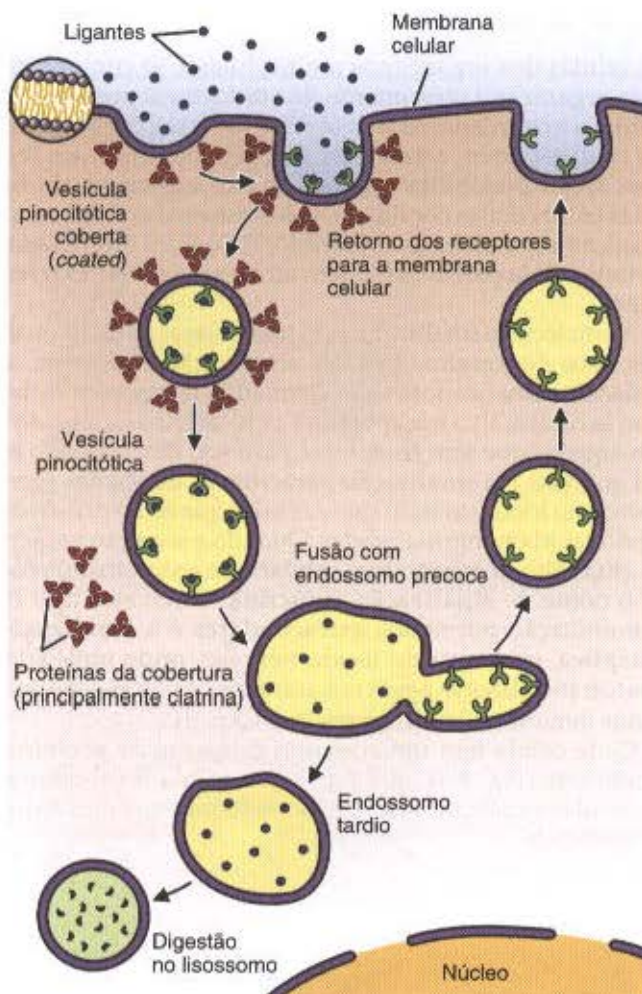



Fig. 2.7 Representação esquemática da via endocítica e da reciclagem de membrana. Ligantes, como hormônios e fatores de crescimento, ligam-se a receptores específicos da superfície celular e são internalizados por meio de vesículas de pinocitose recobertas por clatrina e outras proteínas. Após a separação das moléculas envolventes, as vesículas de pinocitose se fundem com o compartimento endossômico, onde o pH baixo causa a separação entre os ligantes e seus receptores. A membrana com os receptores voltam para a superfície celular, para serem usados novamente. Geralmente os ligantes são transferidos para lisossomos. Toda a movimentação das vesículas é realizada pela atividade do citoesqueleto e de proteínas motoras.

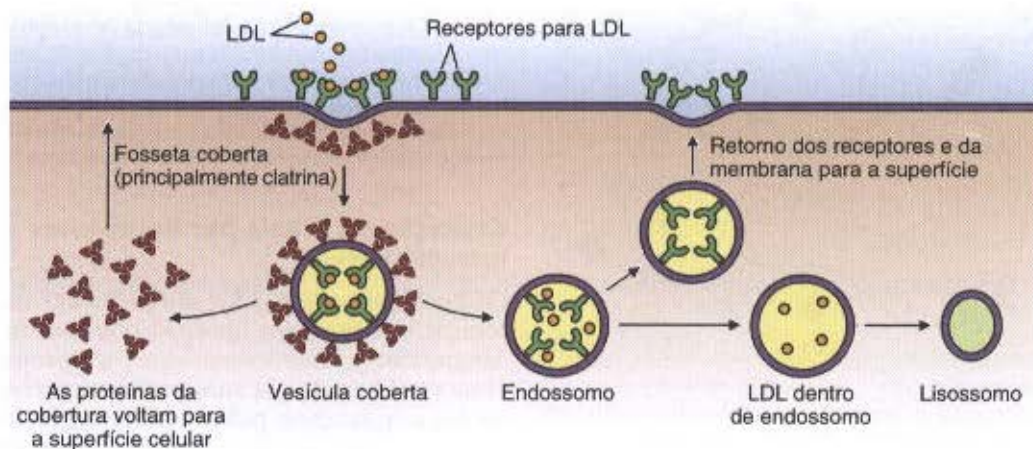



Fig. 2.8 A internalização das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é importante para manter baixa a concentração de LDL nos fluidos extracelulares. LDL, que é rica em colesterol, liga-se com grande afinidade a seus receptores nas membranas celulares. Esta ligação ativa a formação de vesículas de pinocitose a partir das fossetas cobertas. As vesículas logo perdem a cobertura, que é devolvida à face interna da membrana celular. As vesículas, depois de desencapadas, fundem-se com endossomos. Na etapa seguinte, as LDL são transferidas para os lisossomos, onde são digeridas, e suas moléculas são aproveitadas pelas células.

Captação de Sinais

As células dos organismos multicelulares se comunicam para organizar o crescimento dos tecidos e a proliferação mitótica e coordenar as funções dos diversos órgãos. Muitas células podem estabelecer junções comunicantes (ver Cap. 4) que possibilitam a troca de íons e pequenas moléculas entre células contíguas. Pelos canais das junções comunicantes, moléculas sinalizadoras passam diretamente de uma célula para a outra, sem atravessar o meio extracelular.

As moléculas sinalizadoras extracelulares participam de três tipos de comunicação. Na **sinalização endócrina**, as moléculas sinalizadoras são chamadas hormônios e chegam às células alvo transportadas pelo sangue. Células alvo são aquelas que têm receptores para um determinado sinal químico. Na **sinalização parácrina** as moléculas agem apenas no local, atuando sobre células que estão próximas, sendo rapidamente inativadas. Quando a secreção parácrina atua sobre o mesmo tipo celular que a sintetizou, recebe o nome de **sinalização autócrina**. O terceiro tipo de comunicação por sinais extracelulares é a **sinalização sináptica**, exclusiva do tecido nervoso, onde moléculas neurotransmissoras agem nos contatos celulares especializados denominados **sinapses** (ver Cap. 9).

Cada célula tem um conjunto diferente de proteínas receptoras (Fig. 2.9), que permite à célula responder às moléculas sinalizadoras de uma maneira específica e pré-programada.

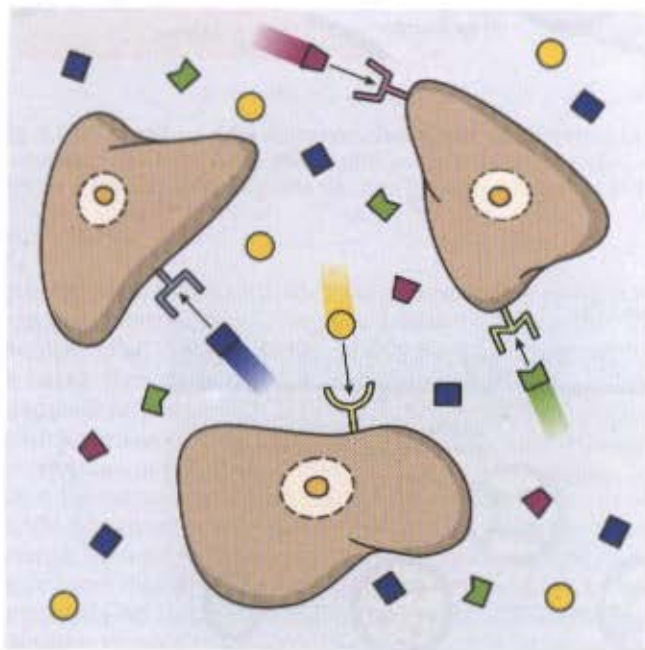



Fig. 2.9 As células respondem aos sinais químicos de acordo com os receptores que possuem. Este desenho esquemático mostra três células com receptores diferentes e o meio extracelular contendo muitos ligantes, que interagem apenas com os receptores apropriados. Como o meio extracelular contém grande variedade de moléculas, em baixa concentração, é essencial que os ligantes e respectivos receptores não somente sejam complementares, mas também que tenham grande afinidade.

As moléculas sinalizadoras diferem quanto à solubilidade na água. As moléculas pequenas e **hidrofóbicas** (lipossolúveis), como os hormônios esteróides e os da tireóide, difundem-se através da membrana celular e vão ativar proteínas receptoras localizadas dentro das células. Ao contrário, as moléculas sinalizadoras **hidrofílicas**, incluindo os neurotransmissores, a maioria dos hormônios e muitos mediadores químicos de ação local (secreção parácrina), ativam proteínas receptoras localizadas na superfície da célula alvo. Esses receptores são proteínas que atravessam toda a espessura da membrana celular (proteínas transmembrana) e passam a informação recebida para moléculas intermediárias citoplasmáticas que retransmitem o sinal até seu destino intracelular final. Dentre as proteínas intermediárias associadas a receptores da superfície celular, as mais estudadas são as **proteínas G**, que receberam esta designação porque se combinam com nucleotídeos da guanina (GDT ou GTP). Quando o "primeiro mensageiro" (hormônio, secreção parácrina, neurotransmissor) se prende ao receptor, ocorre uma modificação conformacional no receptor que ativa o complexo da proteína G com GDP (Fig. 2.10). Há uma transformação de GDP em GTP e a liberação da subunidade alfa da proteína G, que atua sobre os efetores. Freqüentemente, o efetor é uma enzima que converte um precursor inativo num segundo mensageiro ativo, que se difunde no citoplasma. O segundo mensageiro dispara uma cascata de reações moleculares que levam a uma modificação no comportamento celular. A Tabela 2.2 mostra exemplos que ilustram a diversidade de proteínas G presentes em diferentes tecidos e seus papéis funcionais.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diversas doenças são devidas a defeitos nos receptores. Por exemplo, pseudo-hipoparatireoidismo e um tipo de nanismo são devidos a defeitos ou à falta dos receptores para paratormônio e para hormônio do crescimento, respectivamente. Nesses doentes, os hormônios são produzidos, mas as células alvo não respondem pela falta dos receptores adequados.

Outro exemplo é a deficiência de receptores para LDL na superfície celular. Na maioria destes casos existe uma alteração genética autossomal dominante. Não sendo captado pelas células, o teor de LDL (contendo colesterol) aumenta no plasma sanguíneo.

Captação de Sinais por Receptores Intracelulares

Os hormônios esteróides são pequenas moléculas hidrofóbicas (solúveis em lipídios) que são transportadas no sangue conjugadas reversivelmente a proteínas do plasma. Uma vez liberados de suas proteínas carreadoras, os esteróides se difundem pela membrana plasmática da célula alvo e se combinam de modo reversível com proteínas receptoras específicas localizadas no núcleo e no citoplasma. Quando o hormônio se combina com o receptor, este é ativado e adquire alta afinidade para seqüências específicas do DNA que atuam como estimuladores da transcrição gênica e aumentam a transcrição de genes específicos. Cada

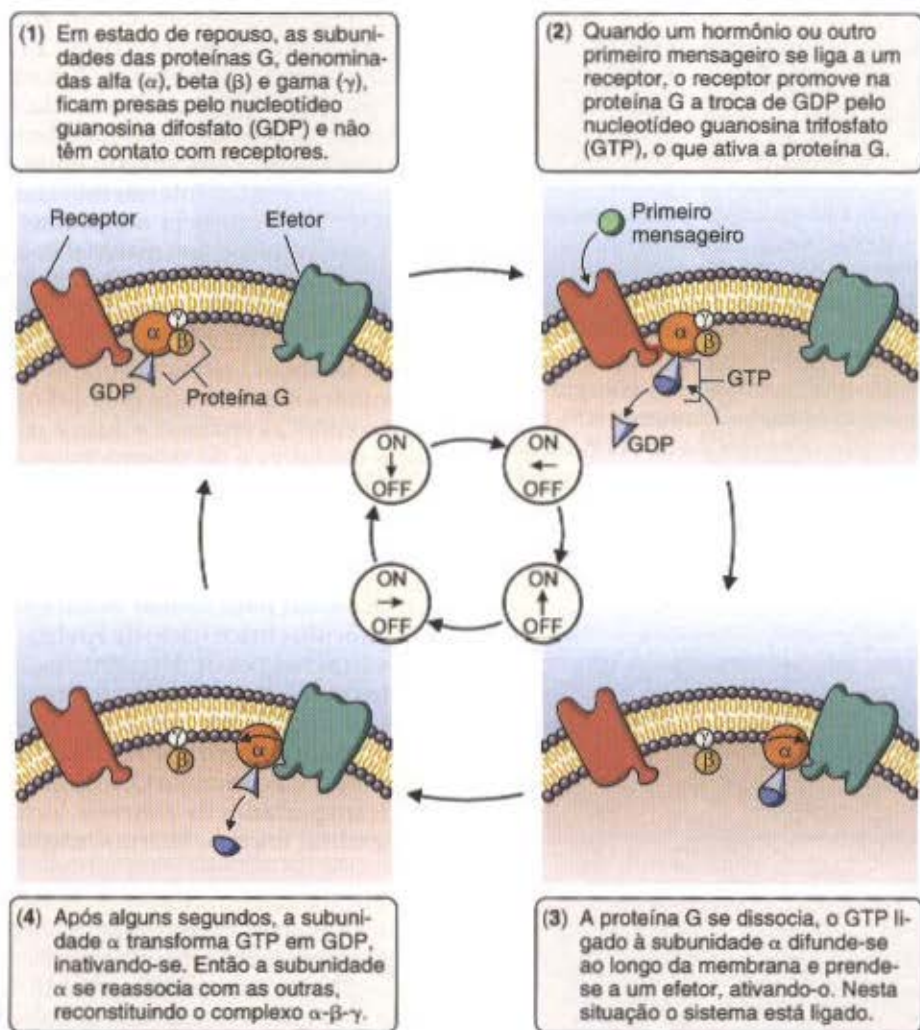



Fig. 2.10 Diagrama mostrando como as proteínas G ligam e desligam os efetores intracelulares. (Modificado e reproduzido com permissão de Linder M, Gilman AG: G proteins. *Sci Am* 1992:**267**; 56.)

Tabela 2.2 Exemplos de processos fisiológicos dependentes de proteínas G

Moléculas Sinalizadoras	Células Alvo	Resultado
Adrenalina, Glucagon	Células do fígado	Hidrólise do glicogênio em moléculas de glicose
Adrenalina, Glucagon	Células do tecido adiposo	Ruptura das moléculas de triglicerídeos, originando ácidos graxos e glicerol
Hormônio luteinizante	Células do folículo ovariano	Estímulo para a síntese de estrógeno e progesterona
Hormônio antidiurético	Células dos túbulos renais	Retenção de água pelos rins
Acetilcolina	Células do músculo cardíaco	Diminuição dos batimentos cardíacos e da força de bombeamento do sangue

hormônio esteróide é reconhecido por um membro diferente de uma família de proteínas receptoras. Os hormônios da tireóide são aminoácidos modificados, lipofílicos, que atuam também em receptores intracelulares.

Mitocôndrias

As mitocôndrias (Fig. 2.11) são organelas esféricas ou alongadas, medindo de 0,5 a 1,0 μm de largura e até 10 μm de comprimento. Sua distribuição na célula varia, tendendo a se acumular nos locais do citoplasma onde o gasto de energia é mais intenso, por exemplo, no pólo apical das células ciliadas (Fig. 17.3), na peça intermediária dos espermatozóides (Fig. 22.9) e na base das células transportadoras de íons (Fig. 4.24). Essas organelas transformam a energia química contida nos metabólitos citoplasmáticos em energia facilmente utilizável pela célula. Aproximadamente 50% dessa energia é armazenada nas ligações fosfato do **ATP**, ou **adenosina trifosfato**, e os 50% restantes são dissipados sob a forma de calor, utilizado para manter a temperatura do corpo. A atividade da enzima ATPase, muito comum nas células, libera a energia armazenada no ATP quando a célula dela necessita para realizar trabalho, seja osmótico, mecânico, elétrico, químico ou de outra natureza.

Fig. 2.11 Fotomicrografia do revestimento interno do estômago. As células maiores mostram muitas mitocôndrias no citoplasma. Também podem ser vistos os núcleos, localizados no centro dessas células. Grande aumento.

As mitocôndrias mostram, ao microscópio eletrônico, uma estrutura característica (Figs. 2.12 e 2.13 A). São constituídas por duas membranas. A membrana interna apresenta projeções para o interior da organela, as **cristas mitocondriais.** Essas duas membranas delimitam dois compartimentos. O localizado entre as duas membranas denomina-se **espaço intermembranoso.** O outro compartimento é limitado pela membrana interna e contém a **matriz mitocondrial**, um material finamente granuloso. Na maioria das mitocôndrias as cristas têm um aspecto achatado, como prateleiras, mas as células que sintetizam esteróides, como as das glândulas adrenais (ver Cap. 4), apresentam também cristas tubulares (Fig. 4.37). As cristas aumentam a superfície da membrana interna da mitocôndria e contêm as enzimas e outros componentes da fosforilação oxidativa e do sistema transportador de elétrons.

A degradação inicial das moléculas de glicídios, lipídios e proteínas é feita no citossol. O produto final dessas vias extramitocondriais produz **acetil-coenzima A (acetil-CoA)**, que entra nas mitocôndrias e combina-se com o ácido oxalacético para formar ácido cítrico, dando início ao ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs). Nesse ciclo energético há várias reações de descarboxilação que produzem CO_2 e quatro pares de H^+ que são removidos por reações específicas catalisadas por desidrogenases. Os íons H^+ reagem com oxigênio para formar H_2O. Pela atividade dos citocromos **a, b** e **c**, da coenzima Q, e da citocromo oxidase, o **sistema transportador de elétrons**, localizado na membrana mitocondrial interna, liberta energia que é capturada em três pontos do sistema para formar ATP, a partir de ADP e fosfato inorgânico. Em condições aeróbias, a glicólise extramitocondrial mais o ciclo do ácido cítrico e o sistema transportador de elétrons originam 36 mols de ATP por cada mol de glicose. Este rendimento é 18 vezes maior do que o obtido pela glicólise realizada em condições anaeróbias.

As partículas arredondadas de mais ou menos 9 nm de diâmetro, denominadas **partículas elementares**, que se prendem por um pedúnculo à face interna da membrana

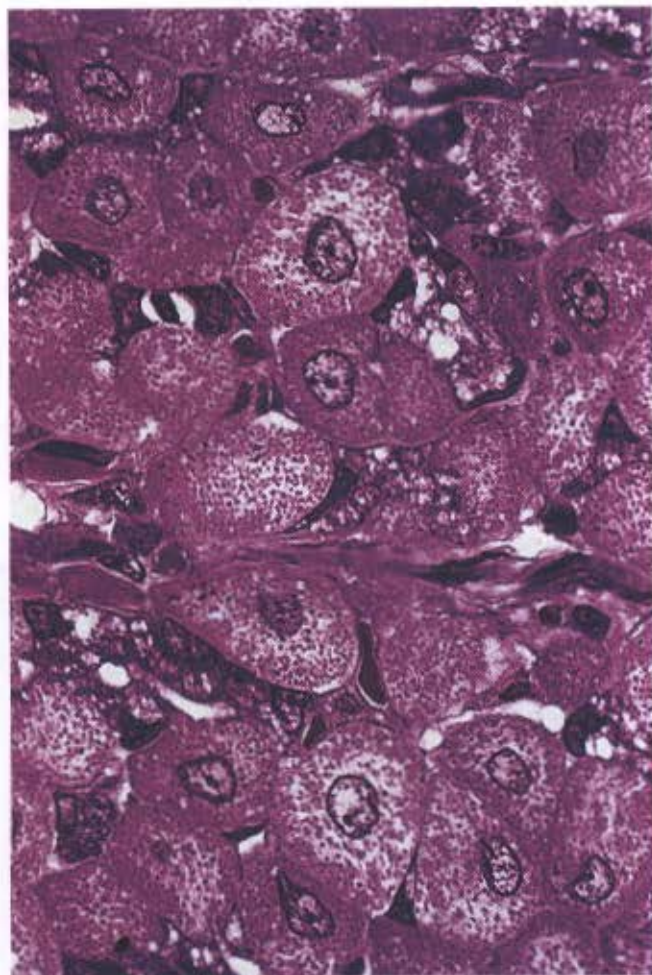
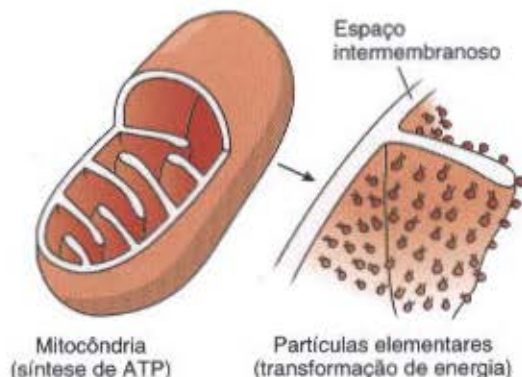
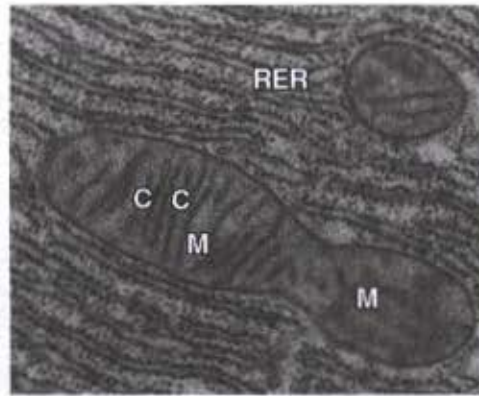
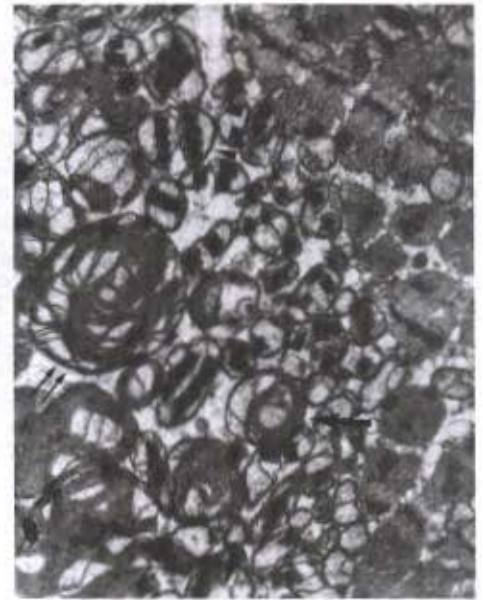



Fig. 2.12 Representação tridimensional de uma mitocôndria, com suas cristas que penetram no espaço ocupado pela matriz mitocondrial. Notar as duas membranas, que formam a mitocôndria e também delimitam o espaço intermembranoso. A superfície interna da mitocôndria apresenta as partículas elementares, onde ocorrem transformações de energia para formar ATP.

Fig. 2.13 Labilidade estrutural das mitocôndrias demonstrada pela microscopia eletrônica. **A:** No centro da micrografia se observa uma mitocôndria, com suas membranas, cristas (C) e matriz (M). Notam-se também numerosas cisternas achatadas do retículo endoplasmático rugoso (RER), com ribossomos na superfície citoplasmática. 50.000 ×. **B:** Micrografia eletrônica do músculo estriado esquelético de um doente de miopatia mitocondrial. As mitocôndrias estão altamente modificadas (setas) mostrando acentuada distensão da matriz (cabeça de seta).

mitocondrial interna (Fig. 2.12), contêm as enzimas da fosforilação de ADP em ATP, utilizando fosfato inorgânico e energia. A teoria mais aceita sobre o funcionamento das mitocôndrias (teoria quimiosmótica) admite que a síntese de ATP ocorre a expensas de um fluxo de prótons através das partículas elementares (Fig. 2.14).

A quantidade de mitocôndrias e o número de cristas por organela são proporcionais ao metabolismo energético das

Membrana mitocondrial externa

Espaço intermembranoso

Refluxo para a matriz

Membrana mitocondrial interna

Unidades transportadoras de elétrons

Termogenina

ADP + Pi

Fluxo de prótons da matriz para o espaço intermembranoso usando energia do transporte de elétrons

Fluxo retrógrado de prótons sem síntese de ATP

ATP

Síntese de ATP numa partícula elementar usando energia derivada do refluxo de prótons.

Fig. 2.14 Teoria quimiosmótica da formação de ATP nas mitocôndrias. **Parte média**: forma-se um fluxo de elétrons da matriz para o espaço intermembranoso a expensas da energia do sistema transportador de elétrons localizado na membrana interna da mitocôndria. **Esquerda**: metade da energia derivada do refluxo de prótons produz ATP; a energia restante produz calor. **Direita**: a proteína termogenina, presente nas mitocôndrias do tecido adiposo multilocular (ver Cap. 6), forma um caminho livre para o refluxo dos elétrons. Esse refluxo dissipa a energia sob a forma de calor, sem produção de ATP.

células. As que consomem muita energia, como é o caso das células do músculo estriado cardíaco, têm grande quantidade de mitocôndrias, com elevado número de cristas dispostas compactamente.

Entre as cristas mitocondriais existe uma matriz amorfa, rica em proteínas e contendo pequena quantidade de DNA e de RNA. Muitas vezes a matriz apresenta grânulos esféricos e densos aos elétrons, ricos em Ca^{2+}, cuja função pode estar relacionada com a regulação de enzimas da matriz, ou então com a necessidade de ser mantida baixa a concentração desse cátion no citossol. Embora não seja o reservatório principal desse cátion, a mitocôndria transfere para sua matriz o excesso de Ca^{2+} quando o teor desse cátion se eleva muito no citossol. Além das enzimas do ciclo do ácido cítrico, a matriz mitocondrial contém as enzimas que participam da β-oxidação dos ácidos graxos, tendo papel importante nesse processo metabólico. Os peroxissomos também tomam parte na β-oxidação dos ácidos graxos, porém em proporção menor do que as mitocôndrias.

O DNA das mitocôndrias se apresenta como **filamentos duplos** e **circulares**, semelhantes aos cromossomos das bactérias. Esses filamentos são sintetizados na mitocôndria e sua duplicação é independente do DNA do núcleo celular. As mitocôndrias contêm os três tipos de RNA: RNA ribossomal (rRNA), RNA mensageiro (mRNA) e RNA de transferência (tRNA). Porém seus ribossomos são menores do que os do citossol e semelhantes aos das bactérias. As mitocôndrias sintetizam proteínas, porém, devido à pequena quantidade de DNA mitocondrial, apenas algumas proteínas são produzidas localmente. A maioria delas é sintetizada em polirribossomos livres no citossol. Estas proteínas têm uma pequena seqüência de aminoácidos, que é um sinal indicando seu destino, e são transferidas para as mitocôndrias por meio de um processo que requer energia.

Na mitose, cada célula-filha recebe aproximadamente metade das mitocôndrias originalmente presentes na célula-mãe. Nas células-filhas, e sempre que é necessário, novas mitocôndrias se podem formar pelo crescimento, seguido de divisão da organela por fissão.

As mitocôndrias têm algumas características em comum com as bactérias e, por isso, muitos pesquisadores admitem que elas se originaram de uma bactéria ancestral aeróbia que se adaptou a uma vida endossimbiótica numa célula eucariótica. Endossimbiose é a simbiose intracelular.

APLICAÇÃO MÉDICA

Existem várias doenças, geralmente com disfunção muscular, que são devidas a defeitos nas mitocôndrias. Apresentando metabolismo energético muito elevado, as células (fibras) musculares esqueléticas são muito sensíveis aos defeitos mitocondriais. Um dos primeiros sinais dessas doenças é a ptose (queda) da pálpebra superior, que geralmente é seguida de dificuldades para deglutir e fraqueza dos membros inferiores. São doenças hereditárias, causadas por mutações no DNA mitocondrial ou no DNA nuclear. No primeiro caso, a herança é exclusivamente materna, porque as mitocôndrias do embrião são todas derivadas do óvulo, sem participação do espermatozóide. No segundo caso, quando a mutação ocorreu no DNA do núcleo celular, a herança pode ser materna ou paterna. Geralmente, nessas doenças as mitocôndrias apresentam acentuadas alterações morfológicas (Fig. 2.13 B).

Ribossomos

Os ribossomos são pequenas partículas elétron-densas, medindo 20 × 30 nm, compostas de quatro tipos de RNA ribossomal (rRNA) e cerca de 80 proteínas diferentes. Há dois tipos de ribossomos: um tipo é encontrado nas células procariontes (bactérias), cloroplastos e mitocôndrias; o outro tipo ocorre em todas as células eucariontes. Ambos os tipos de ribossomos são constituídos por duas subunidades de tamanhos diferentes. Nas células eucariontes, a maior parte do RNA das duas subunidades (rRNAs) é sintetizada no nucléolo. As proteínas são todas sintetizadas no citoplasma, migram para o núcleo através dos poros nucleares (ver Cap. 3) e se associam aos rRNAs. Depois de prontas, a subunidade menor e a subunidade maior, separadas, saem do núcleo pelos poros nucleares, passando para o citoplasma, onde exercerão suas funções. Devido à presença dos numerosos grupamentos fosfato do rRNA, os ribossomos são basófilos. Por isso, os locais do citoplasma que são ricos em ribossomos se coram intensamente pelos corantes básicos como o azul-de-metileno e o azul-de-toluidina. Esses locais basófilos se coram também pela hematoxilina.

Polirribossomos são grupos de ribossomos unidos por uma molécula de RNA mensageiro (Fig. 2.15 A). A mensagem contida no mRNA é o código para a seqüência de aminoácidos na molécula protéica que está sendo sintetizada, e os ribossomos desempenham um papel importante na decodificação, ou tradução, da mensagem para a síntese protéica. Muitas proteínas, como as que se destinam ao citossol, mitocôndrias e peroxissomos, são produzidas em polirribossomos que permanecem isolados no citossol. Os polirribossomos traduzindo mRNAs que codificam proteínas para serem segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso se prendem à membrana do retículo pelo lado das subunidades maiores de seus ribossomos, quando estão produzindo as respectivas proteínas (Fig. 2.15 B). Essas proteínas podem ser secretadas, como as enzimas das glândulas salivares e do pâncreas, ou armazenadas na célula, como as enzimas dos lisossomos e dos grânulos dos leucócitos. Outras proteínas, como as proteínas integrais das membranas celulares, também são sintetizadas em polirribossomos que se prendem ao retículo endoplasmático rugoso (Fig. 2.6).

Retículo Endoplasmático

O retículo endoplasmático é uma rede intercomunicante de vesículas achatadas, vesículas redondas e túbulos, formada por uma membrana contínua e que delimita um espaço muito irregular, a **cisterna do retículo endoplasmático**. Os cortes dão a impressão de que as cisternas são separadas, mas o estudo de células inteiras pela microscopia eletrônica de alta resolução revelou que elas são contínuas (Fig. 2.16). Em alguns locais, a superfície citossólica (externa) da membrana está recoberta por polirribossomos sintetizando proteínas que são injetadas nas cisternas. Isto possibilita a distinção entre dois tipos de retículo endoplasmático: o **rugoso** e o **liso**.

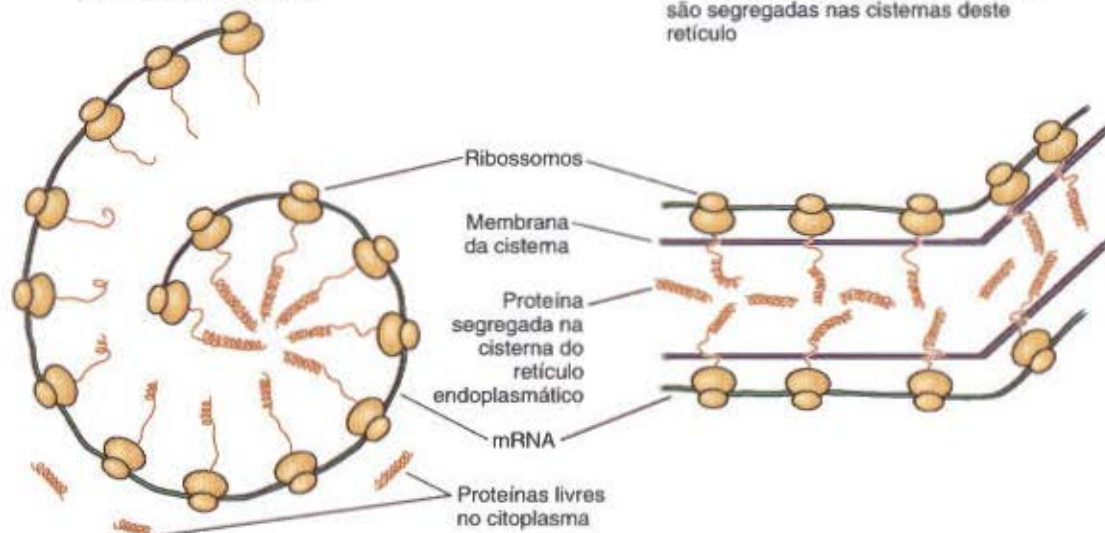



Fig. 2.15 Esquemas ilustrando a síntese de proteínas que ficam livres no citossol (a) e a síntese de proteínas que são segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso (b). As proteínas não destinadas ao citossol são sintetizadas com o acréscimo de um segmento que serve de sinal e fixam o polirribossomo ao retículo endoplasmático, determinando a penetração da molécula protéica recém-sintetizada para dentro da cisterna, onde o segmento sinal é removido. Dessa maneira, são isoladas proteínas que poderiam ter ação indesejável sobre o citossol, como as enzimas ribonuclease e protease.

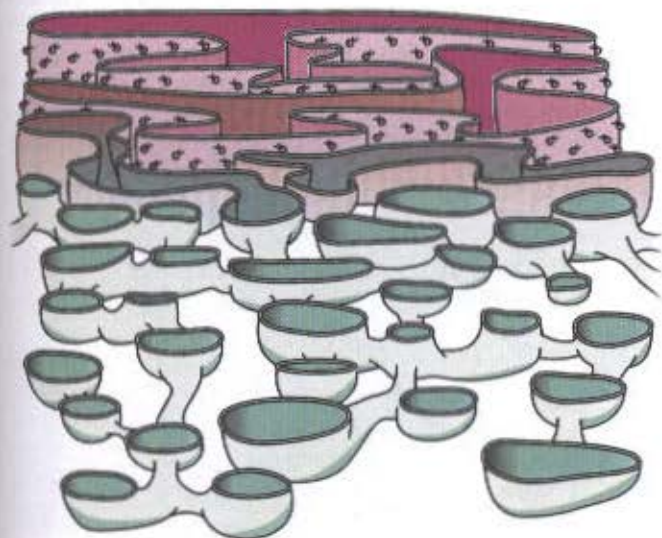



Fig. 2.16 O retículo endoplasmático é uma rede de canais e sáculos intercomunicantes, constituídos por uma membrana contínua. O retículo endoplasmático liso (parte anterior do desenho) não apresenta ribossomos, porém o retículo endoplasmático rugoso tem muitos ribossomos presos à sua superfície. Além disso, note que as cisternas do retículo endoplasmático rugoso têm a forma de sáculos, enquanto as do retículo endoplasmático liso são tubulares.

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO

O retículo endoplasmático rugoso (RER) é abundante nas células especializadas na secreção de proteínas, como as células acinosas do pâncreas (enzimas digestivas), fibroblastos (colágeno) e plasmócitos (imunoglobulinas). O retículo endoplasmático rugoso consiste em cisternas saculares ou achatadas (Fig. 2.13), limitadas por membrana que é contínua com a membrana externa do envelope nuclear. A designação retículo endoplasmático rugoso decorre da presença de polirribossomos na superfície citossólica da membrana (Figs. 2.16 e 2.17). A presença de polirribossomos também confere basofilia a esta variedade do retículo endoplasmático, quando estudado ao microscópio óptico.

A principal função do retículo endoplasmático rugoso é segregar do citossol proteínas destinadas à exportação, ou

Fig. 2.17 Representação esquemática em três dimensões de uma pequena porção do retículo endoplasmático rugoso para mostrar a forma das cisternas e a presença dos ribossomos, que são parte dos polirribossomos. Embora as cisternas apareçam isoladas nos cortes para a microscopia eletrônica, elas na realidade formam um túnel contínuo no citoplasma.

para uso intracelular. Outras funções são a glicosilação inicial das glicoproteínas, síntese de fosfolipídios, síntese das proteínas integrais da membrana e a montagem de moléculas protéicas com múltiplas cadeias polipeptídicas. Toda síntese de proteínas começa em polirribossomos livres no citossol. O RNA mensageiro das proteínas destinadas à segregação no retículo endoplasmático contém uma seqüência adicional de bases na sua extremidade 5' que codifica uma seqüência de 20-25 aminoácidos, quase todos hidrofóbicos, chamada **seqüência sinal**. A seqüência sinal interage com um complexo de seis polipeptídios não-idênticos mais uma molécula de RNA 7S, que formam a partícula reconhecedora do sinal ou **SRP** (*signal-recognition particle*). A SRP inibe a continuação do alongamento da cadeia protéica até que o complexo SRP-polirribossomo ligue-se a um receptor da membrana do retículo endoplasmático rugoso. Esta ligação libera o SRP do polirribossomo, possibilitando que a síntese protéica continue (Fig. 2.18).

Na cisterna do retículo endoplasmático rugoso, a seqüência sinal é removida por uma enzima específica, a **peptidase do sinal**, localizada na superfície interna da membrana do retículo. Nas cisternas ocorrem modificações pós-translacionais, como hidroxilações, glicosilações, sulfatações e fosforilações.

As proteínas sintetizadas na RER têm vários destinos: armazenamento intracelular, como nos lisossomos e nos grânulos dos leucócitos; armazenamento intracelular provisório para exportação, como no pâncreas e em algumas glândulas endócrinas. A Fig. 2.19 mostra alguns tipos de células, com os destinos das proteínas nelas produzidas.

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LISO

O retículo endoplasmático liso (**REL**) não apresenta ribossomos, e sua membrana geralmente se dispõe sob a forma de túbulos que se anastomosam profusamente (Figs. 2.16 e 4.37). A membrana do retículo endoplasmático liso é contínua com a do retículo rugoso, embora existam diferenças entre as moléculas que constituem essas duas variedades de membrana. O retículo endoplasmático liso participa de diversos processos funcionais, de acordo com o tipo de célula. Por exemplo, nas células que produzem esteróides, como as da glândula adrenal, ele ocupa grande parte do citoplasma e contém algumas das enzimas necessárias para a síntese destes hormônios. O retículo endoplasmático liso é abundante também nas células do fígado, onde é responsável pelos processos de conjugação, oxidação e metilação, dos quais as células lançam mão para inativar certos hormônios e neutralizar substâncias nocivas e tóxicas, como os barbitúricos e várias outras drogas (fármacos).

Outra função importante do retículo endoplasmático liso é a síntese de fosfolipídios para todas as membranas celulares. As moléculas de fosfolipídios são transferidas para as outras membranas: (1) por meio de vesículas que se destacam e são movidas por proteínas motoras, ao longo dos microtúbulos; (2) por comunicação direta com o retículo endoplasmático rugoso; e (3) por meio das proteínas transportadoras de fosfolipídios (Fig. 2.20).

Graças à enzima glicose-6-fosfatase, presente em suas membranas, o retículo endoplasmático liso participa da hidrólise do glicogênio, produzindo glicose para o metabolismo energético. Essa enzima é encontrada também no retículo endoplasmático rugoso, mostrando que essas duas organelas, embora diferentes, têm alguns aspectos funcionais em comum.

Nas células musculares estriadas, o retículo endoplasmático liso recebe o nome de **retículo sarcoplasmático** e toma parte no processo de contração muscular. Esta forma especializada do retículo é capaz de acumular e liberar íons cálcio, o que regula a contração muscular.

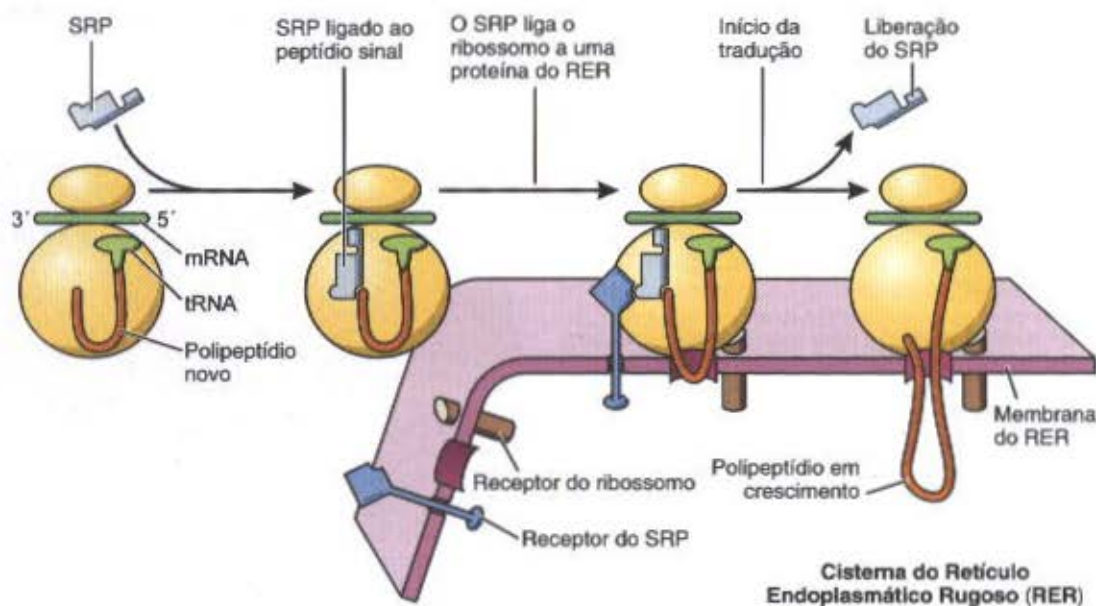



Fig. 2.18 Transporte das proteínas recém-sintetizadas para as cisternas do retículo endoplasmático rugoso. Para que se inicie a síntese da proteína, os ribossomos se prendem ao RNA mensageiro. Inicialmente é sintetizado o segmento sinal, que se prende a uma partícula reconhecedora do sinal (SRP, *signal-recognition particle*) e a um receptor do ribossomo, localizados na superfície da membrana do retículo endoplasmático rugoso. Essas interações causam a abertura de um canal por onde a nova proteína é introduzida na cisterna, onde o segmento sinal é removido pela ação de uma enzima denominada peptidase do sinal (não mostrada no desenho).

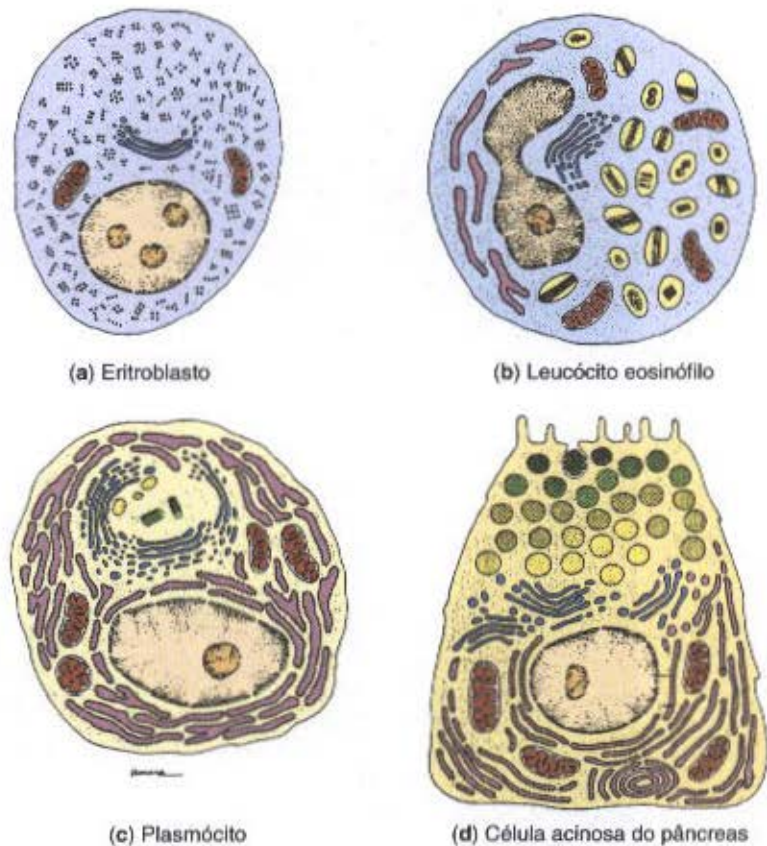



Fig. 2.19 Ultra-estrutura de uma célula que sintetiza proteínas mantendo-as livres no citossol (A); célula que sintetiza proteínas, segregando-as em organelas citoplasmáticas (B); célula que sintetiza proteínas e as exporta diretamente do retículo endoplasmático para o meio extracelular (C); célula que sintetiza proteínas armazenando-as em vesículas (grânulos de secreção) supranucleares, para exportação quando a célula é estimulada (D).

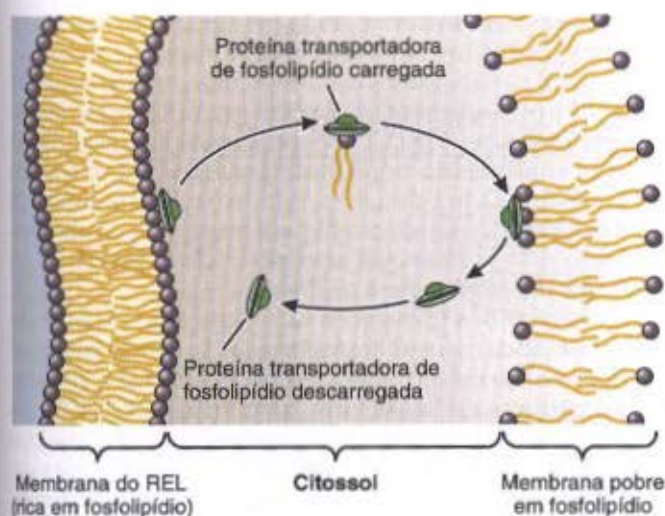



Fig. 2.20 Esquema de uma proteína anfipática transportadora de fosfolipídios. A molécula de fosfolipídio é transferida de uma membrana rica (retículo endoplasmático liso) para uma membrana pobre em fosfolipídios.

Aparelho de Golgi (Complexo de Golgi)

O **aparelho de Golgi**, também chamado complexo de Golgi, é um conjunto de vesículas achatadas e empilhadas, com as porções laterais dilatadas (Figs. 2.21 a 2.23). Na maioria das células o aparelho de Golgi se localiza em uma determinada região do citoplasma. Em certos tipos celulares, porém, como é o caso das células nervosas, pode ser encontrado sob a forma de pequenos agrupamentos dispersos pelo citoplasma.

O aparelho de Golgi completa as modificações pós-tradução, empacota e coloca um endereço nas moléculas sin-

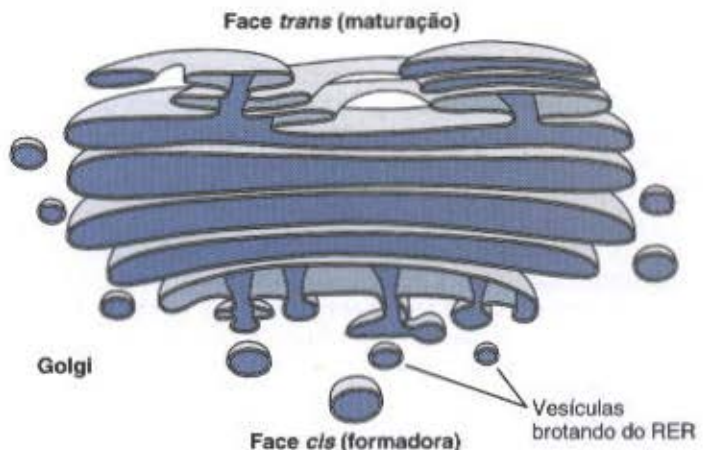



Fig. 2.21 Representação em três dimensões de um aparelho de Golgi. Por meio de vesículas transportadoras a face *cis* do Golgi recebe moléculas produzidas no retículo endoplasmático rugoso. Após processamento no aparelho de Golgi, essas moléculas são liberadas em vesículas na face *trans* do Golgi, indo constituir vesículas de secreção, lisossomos ou outros componentes do citoplasma.

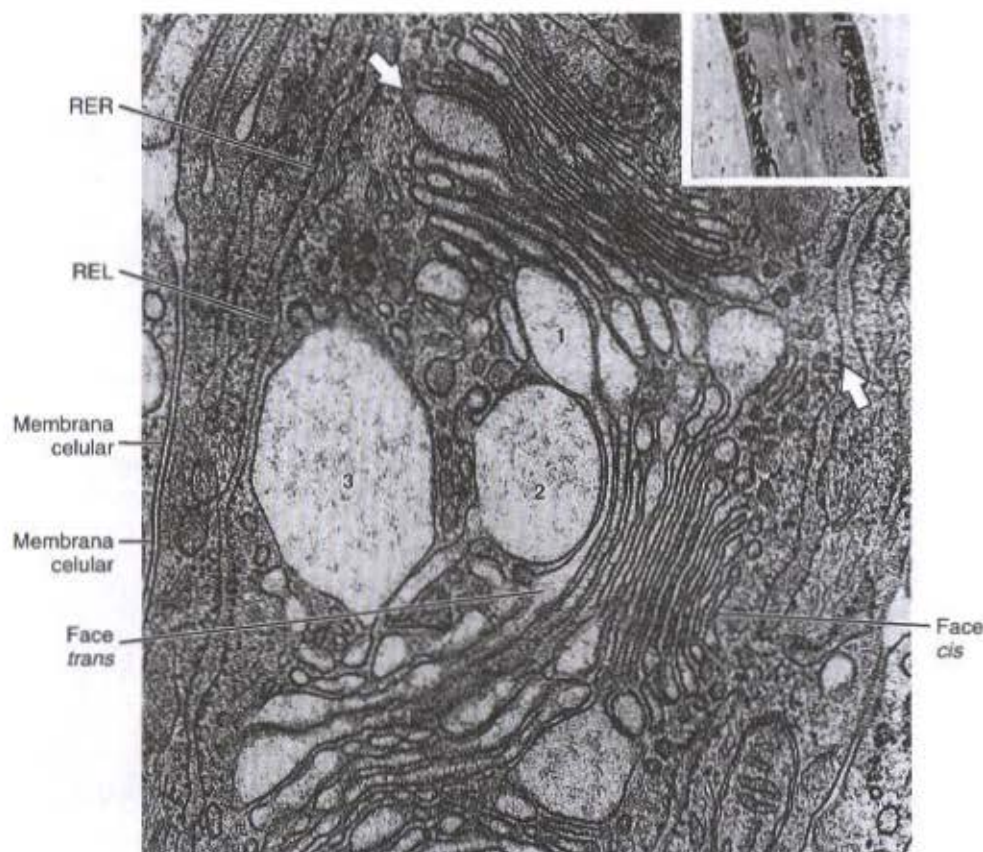



Fig. 2.22 Em cima, à direita, fotomicrografia do aparelho de Golgi de célula do epidídimo impregnado pela prata. Corte de 1 μm. Aumento de 1.200 ×. A ilustração maior é uma elétron-micrografia do aparelho de Golgi de uma célula mucosa. Observar pequenas vesículas redondas colocadas à direita e que se fundem com as grandes vesículas achatadas do Golgi. Na periferia dessas grandes vesículas achatadas observam-se dilatações com conteúdo granuloso fino, que representam o produto de secreção dessa célula. Essas dilatações se destacam do aparelho de Golgi (seta) e confluem, formando vesículas de secreção (1-2-3). **À esquerda**, dispostas verticalmente, duas membranas plasmáticas separando duas células. Observa-se retículo endoplasmático com partes lisas e, portanto, sem ribossomos e partes rugosas (RER e REL). **Embaixo, à direita**, uma mitocôndria. Uma cisterna do retículo endoplasmático granular está assinalada (C). 30.000 ×.

tetizadas pela célula, encaminhando-as, principalmente, para vesículas de secreção, para lisossomos ou para a membrana celular. As proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso são transferidas para o aparelho de Golgi por intermédio de pequenas vesículas que se destacam de uma parte do retículo endoplasmático desprovida de polirribossomos, migram (Figs. 2.21 a 2.23) e se fundem com as membranas do aparelho de Golgi. Nas células secretoras, o material é condensado em vesículas grandes e densas aos elétrons, que são envoltas por uma membrana, formando as **vesículas de secreção** (Fig. 2.23). O aparelho de Golgi é uma estrutura polarizada, isto é, tem uma face diferente da outra. Sua superfície convexa ou **cis** recebe as vesículas que brotam do retículo endoplasmático, enquanto a superfície côncava ou **trans** origina vesículas onde o material deixa o Golgi (Fig. 2.21).

As cisternas do aparelho de Golgi apresentam enzimas diferentes conforme a posição da cisterna, quando estudada no sentido cis-trans. Estas enzimas participam da glicosilação, sulfatação, fosforilação e hidrólise parcial de proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso.

Lisossomos

Os lisossomos (Figs. 2.24 a 2.26) são vesículas delimitadas por membrana, contendo mais de 40 enzimas hidrolíticas, com a função de digestão intracitoplasmática. Estão presentes em todas as células, porém são mais abundantes nas fagocitárias, como os macrófagos (Fig. 2.25) e os leucócitos neutrófilos. As enzimas dos lisossomos variam com a célula, porém todas têm atividade máxima em pH 5,0 e as mais comuns são: fosfatase ácida, ribonuclease, desoxirribonuclease, protease, sulfatase, lipase e beta-glicuronidase.

Em geral os lisossomos são esféricos, com diâmetro de 0,05 a 0,5 μm, e apresentam aspecto granuloso nas micrografias eletrônicas (Fig. 2.25). A membrana dos lisossomos constitui uma barreira, impedindo que as enzimas ataquem o citoplasma. O pH do citossol (aproximadamente 7,2) constitui uma defesa adicional para proteger a célula contra a ação das enzimas que, acidentalmente, poderiam escapar dos lisossomos para o citossol.

As enzimas dos lisossomos são segregadas no retículo endoplasmático rugoso e transportadas para o aparelho de Golgi, onde são modificadas e empacotadas nas vesículas que constituem os **lisossomos primários** (Fig. 2.27). As enzimas sintetizadas para os lisossomos possuem manose fosforilada na posição 6′. No retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi existem receptores para proteínas com manose fosforilada, o que possibilita às moléculas enzimáticas destinadas aos lisossomos se separarem das outras proteínas que chegam ao aparelho de Golgi e serem segregadas nos lisossomos.

Os lisossomos que ainda não estão participando de processo digestivo são denominados **lisossomos primários**.

Partículas do meio extracelular são introduzidas na célula por meio dos **fagossomos**, vesículas que se formam pela fagocitose (Fig. 2.27). A membrana dos lisossomos primários funde-se com a dos fagossomos, misturando as enzimas com o material a ser digerido. A digestão intracelular tem lugar dentro desse novo vacúolo, que é chamado de **lisossomo secundário**.

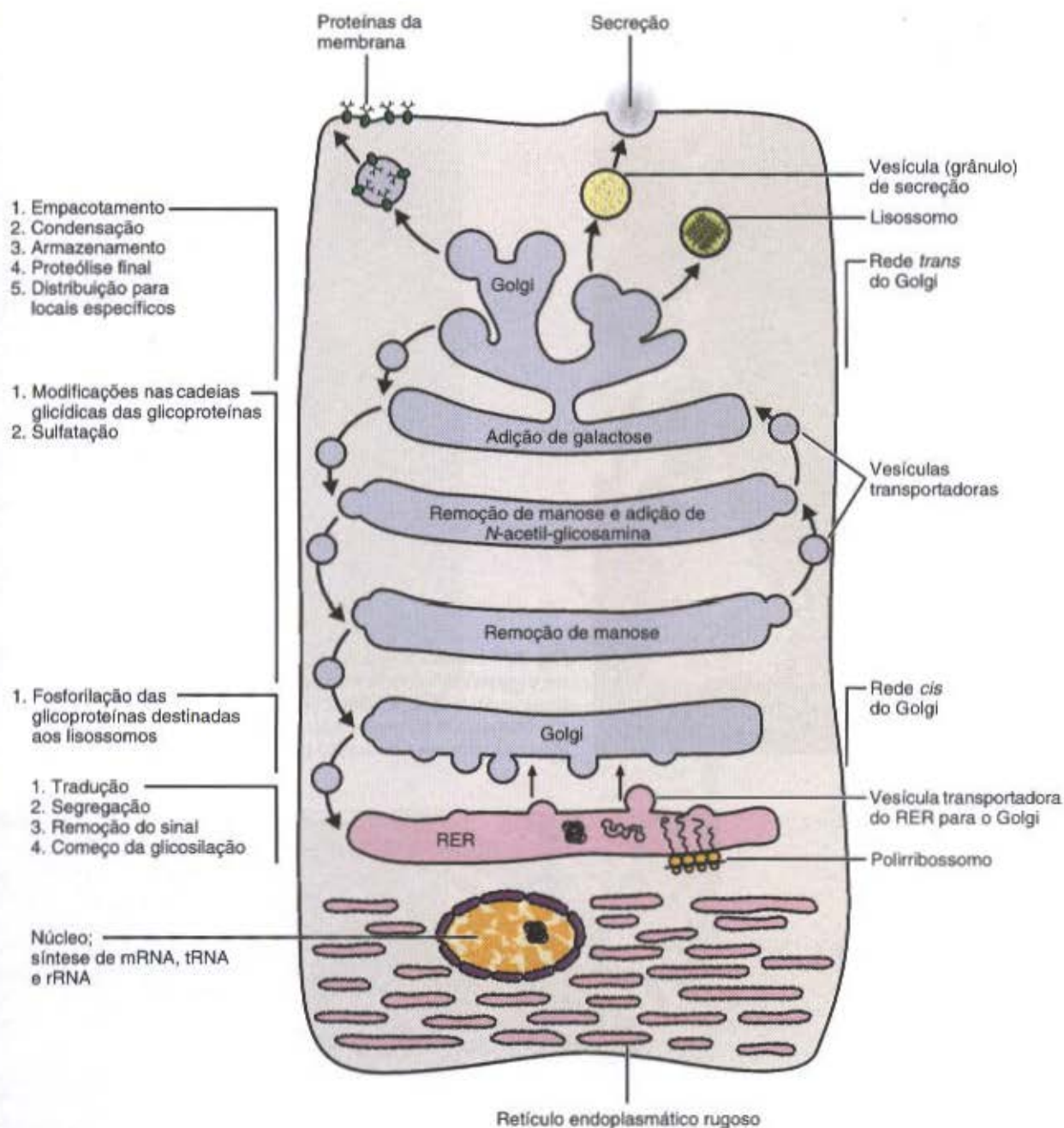



Fig. 2.23 Endereçamento das proteínas no aparelho de Golgi. À esquerda estão numerados os principais processos moleculares que têm lugar nos compartimentos indicados. Note que a marcação das enzimas para os lisossomos começa nas cisternas *cis* do aparelho de Golgi. Nas cisternas do lado *trans* as porções glicídicas das glicoproteínas se combinam com receptores específicos da membrana das cisternas, que determinam o destino dessas proteínas. A parte esquerda do desenho mostra o retorno de membrana do Golgi para o retículo endoplasmático. Essas membranas são reusadas numerosas vezes, um processo econômico e que mantém o tamanho dos diversos compartimentos.

Os catabólitos originados da digestão intralisossomal difundem-se através da membrana dessa organela e entram no citossol, onde são utilizados pelo metabolismo celular. Em alguns casos podem ficar no lisossomo restos de material não digerido, formando-se assim um **corpo residual** (Figs. 2.27 e 2.28), que pode ser eliminado do citoplasma. Em algumas células, como os neurônios e as células musculares cardíacas, os corpos residuais se acumulam com o tempo, formando os grânulos **de lipofuscina**.

Outra função dos lisossomos relaciona-se com a renovação das organelas celulares. Em certas circunstâncias, organelas ou porções de citoplasma são envolvidas por membrana do retículo endoplasmático liso. Lisossomos primários fundem-se com estas estruturas e digerem o material nelas contido. Forma-se assim um lisossomo secundário que recebe o nome de **autofagossomo** (Fig. 2.28). A digestão intracitoplasmática em autofagossomos está aumentada nas células em atrofia (como as células

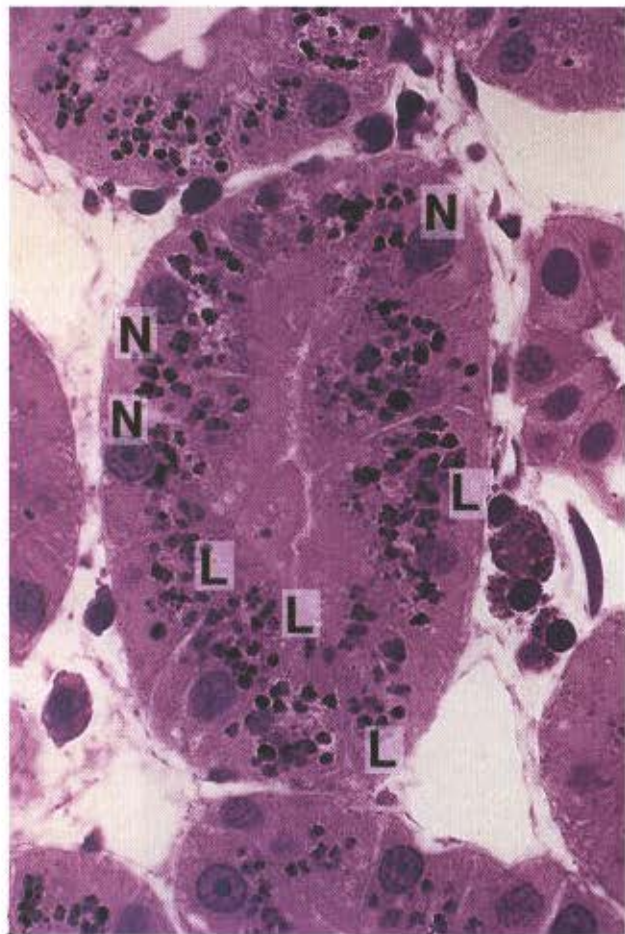



Fig. 2.24 Fotomicrografia de túbulos renais. O túbulo do centro mostra uma fenda vertical, corte de seu lúmen. Os numerosos grânulos citoplasmáticos fortemente corados são lisossomos (**L**), freqüentes nessas células. Os núcleos celulares (N), também fortemente corados, estão bem visíveis. Coloração pelo azul-de-toluidina. Grande aumento.

Fig. 2.25 Elétron-micrografia de um macrófago. Observar a presença de prolongamentos citoplasmáticos abundantes (setas) e no centro um centríolo (C), circundado pela cisterna do aparelho de Golgi (G). Numerosos lisossomos secundários (L) dispersos no citoplasma. 15.000 ×.

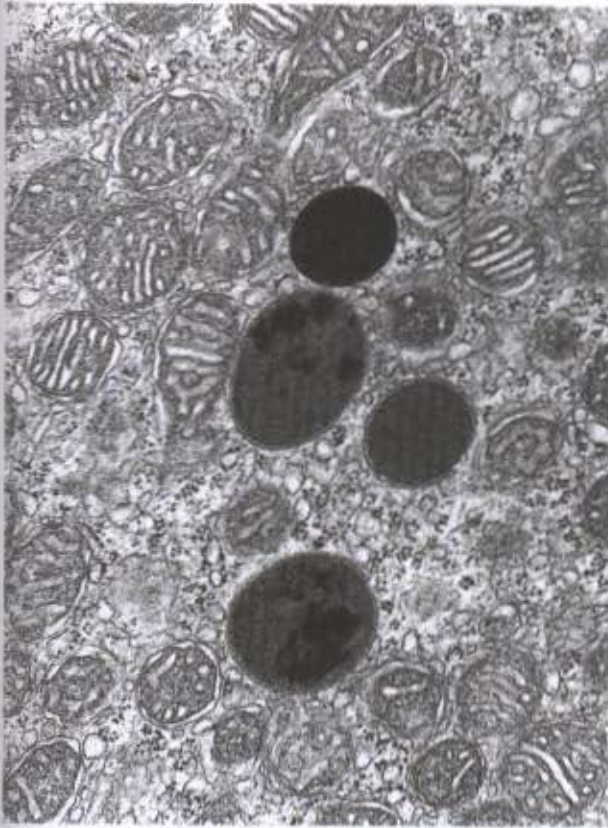



Fig. 2.26 Elétron-micrografia mostrando quatro lisossomos secundários (escuros) circundados por muitas mitocôndrias.

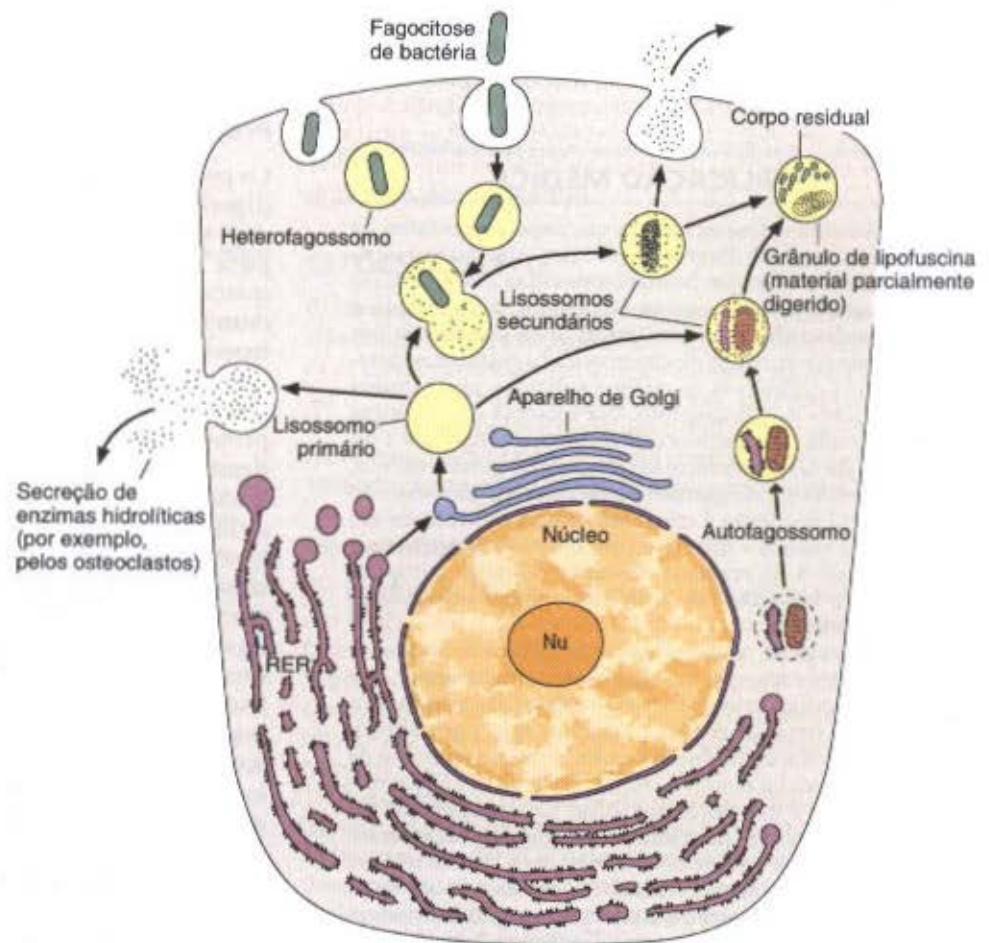



Fig. 2.27 Funções dos lisossomos. As enzimas para os lisossomos são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso (RER) e empacotadas no aparelho de Golgi. Nos heterofagossomos bactérias fagocitadas estão sendo atacadas e os autofagossomos mostram a digestão de retículo endoplasmático rugoso e mitocôndrias. Autofagossomos e heterofagossomos são lisossomos secundários. As moléculas resultantes da digestão geralmente são excretadas, porém algumas vezes o lisossomo secundário origina um corpo residual, contendo restos de material não digerido. Em algumas células, como os osteoclastos, as enzimas dos lisossomos são secretadas para o ambiente extracelular. Nu, núcleo celular.

Fig. 2.28 Corte de célula acinosa do pâncreas. **Acima:** dois autofagossomos contendo porções de retículo endoplasmático rugoso. **Abaixo:** um autofagossomo com mitocôndria (seta) e retículo endoplasmático rugoso. **À esquerda:** um corpo residual contendo material não digerido. A cabeça de seta mostra um grupo de vesículas cobertas.

prostáticas de animais castrados) e nas células glandulares que acumularam excesso de grânulos de secreção.

Em certos casos, os lisossomos são eliminados da célula e suas enzimas agem sobre o meio extracelular. Um exemplo é a destruição da matriz do tecido ósseo pela colagenase armazenada em lisossomos e secretada pelos osteoclastos durante o crescimento dos ossos (ver Cap. 8).

APLICAÇÃO MÉDICA

Os lisossomos desempenham um papel importante na metabolização de diversas moléculas, e já foram descritas diversas doenças humanas devidas a deficiências enzimáticas dos lisossomos. Uma delas, por exemplo, é a **leucodistrofia metacromática**, onde se observa um acúmulo intracelular de cerebrosídeos sulfatados devido a uma deficiência na enzima sulfatase, normalmente presente nos lisossomos. Na maioria das doenças lisossomais uma enzima está ausente ou inativa e a digestão de certas moléculas (glicogênio, cerebrosídeos, gangliosídeos, esfingomielina, glicosaminoglicanos) não ocorre. O resultado é que a substância se acumula em diversas células e interfere com o funcionamento normal delas. A diversidade dos tipos celulares atingidos explica a variedade de sintomas clínicos observados nestas doenças.

A doença de células I (*inclusion cells*) é uma doença hereditária rara, que se caracteriza, clinicamente, por defeito no crescimento e retardo mental. Nesses pacientes existe uma deficiência na enzima que, normalmente, promove a fosforilação de proteínas, no aparelho de Golgi. As enzimas sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso e que deveriam sofrer fosforilação, que é o "endereçamento" para sua destinação aos lisossomos, deixam de ser fosforiladas e seguem a via secretória, sendo eliminadas das células. As enzimas lisossomais secretadas podem ser detectadas no sangue dos pacientes, enquanto seus lisossomos são vazios. Nesses doentes, as células mostram grandes e numerosas inclusões citoplasmáticas, que dão o nome à doença. Essa doença mostra que a via secretória é a preferencial e será seguida pelas moléculas que chegam ao aparelho de Golgi, exceto quando elas recebem um sinal de endereçamento para outra via.

Proteassomos

Os proteassomos são complexos de diversas proteases que digerem proteínas assinaladas para destruição pela união com **ubiquitina**. A degradação de proteínas é necessária para remover excessos de enzimas e outras proteínas, quando elas, após exercerem suas funções normais, se tornam inúteis para a célula. Os proteassomos também destroem moléculas protéicas que se formam com defeitos estruturais e as proteínas codificadas por vírus, que seriam usadas para produzir novos vírus. A atividade dos proteassomos se faz sobre moléculas protéicas individualizadas, enquanto os lisossomos atuam sobre material introduzido em quantidade na célula, e sobre organelas.

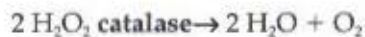
O proteassomo tem a forma de um barril constituído por quatro anéis sobrepostos. Cada extremidade do barril tem uma partícula reguladora, como se fosse uma tampa. Essa partícula reguladora tem ATPse e reconhece as proteínas ligadas à ubiquitina, uma proteína pequena (76 aminoácidos) altamente conservada durante a evolução — sua estrutura é praticamente a mesma, desde as bactérias até a espécie humana. A molécula de ubiquitina marca as proteínas para destruição da seguinte maneira. Uma molécula de ubiquitina se liga a um resíduo de lisina da proteína a ser degradada e outras moléculas de ubiquitina se prendem àquela primeira, formando-se um complexo que é reconhecido pela partícula reguladora; a molécula protéica é desenrolada pela ATPase, usando energia de ATP, e introduzida no proteassomo, onde é quebrada em pepti-

dios com cerca de oito aminoácidos cada um. Esses peptídios são devolvidos ao citoplasma por mecanismo ainda pouco conhecido. As moléculas de ubiquitina que participaram do processo são liberadas pelas partículas reguladoras, para serem usadas novamente.

Os peptídios com oito aminoácidos podem ser degradados por enzimas do citossol ou podem ter outros destinos. Por exemplo, em algumas células eles participam da resposta imune (ver Cap. 14).

Peroxissomos

Peroxissomos são organelas esféricas, limitadas por membrana, com diâmetro de 0,5 a 1,2 μm (Fig. 2.39). Como as mitocôndrias, os peroxissomos utilizam grandes quantidades de oxigênio, porém não produzem ATP, não participando diretamente do metabolismo energético. Receberam esse nome porque oxidam substratos orgânicos específicos, retirando átomos de hidrogênio e combinando-os com oxigênio molecular (O_2). Essa reação produz peróxido de hidrogênio (H_2O_2), uma substância oxidante prejudicial à célula, que é imediatamente eliminada pela enzima **catalase**, também contida nos peroxissomos. A catalase utiliza oxigênio do peróxido de hidrogênio (transformando-o em H_2O) para oxidar diversos substratos orgânicos. Essa enzima também decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, segundo a reação:

$$2\,H_2O_2 \;\textbf{catalase}\rightarrow 2\,H_2O + O_2$$

APLICAÇÃO MÉDICA

A atividade da catalase é importante do ponto de vista médico, porque assim muitas moléculas tóxicas, incluindo medicamentos, são oxidadas, principalmente nos peroxissomos do fígado e dos rins. Aproximadamente 50% do álcool etílico ingerido é transformado em aldeído acético pelos peroxissomos desses órgãos.

Os peroxissomos mostram maior diversidade do que as outras organelas, apresentando grandes diferenças enzimáticas em células diferentes. As enzimas mais abundantes nos peroxissomos humanos são urato oxidase, D-aminoácido oxidase e catalase.

A β-oxidação dos ácidos graxos, assim chamada porque tem lugar no carbono 2 ou β da cadeia do ácido graxo, é realizada nos peroxissomos e nas mitocôndrias. Os ácidos graxos são biomoléculas importantes como combustível para as células. No ciclo da β-oxidação, fragmentos com dois átomos de carbono são removidos seqüencialmente dos ácidos graxos de cadeia longa (mais de 18 átomos de carbono), gerando-se acetil-coenzima A (acetil-CoA), que é exportado dos peroxissomos para o citossol. O acetil-CoA é utilizado em várias reações de síntese e pode penetrar nas mitocôndrias para fornecer energia. Os peroxissomos têm, ainda, outras funções. No fígado, por exemplo, participam da síntese de ácidos biliares e de colesterol.

As enzimas dos peroxissomos são sintetizadas em polirribossomos livres no citossol. O destino dessas moléculas é determinado por uma pequena seqüência de aminoácidos localizada próximo à extremidade carboxílica da molécula enzimática, que funciona como um sinal para a importação pelo peroxissomo. As proteínas com esse sinal são reconhecidas por receptores da membrana dos peroxissomos e introduzidas nessa organela. O peroxissomo aumenta de tamanho e se divide por fissão.

APLICAÇÃO MÉDICA

Muitos distúrbios são devidos a defeitos nas proteínas dos peroxissomos, pois essa organela participa de diversas vias metabólicas. Talvez o distúrbio peroxissômico mais comum seja a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Nessa síndrome existe defeito numa proteína integral da membrana do peroxissomo, que participa do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro dessa organela, onde sofreriam β-oxidação. O acúmulo desses ácidos graxos nos líquidos do organismo destrói a mielina do tecido nervoso, causando sintomas neurológicos graves. A deficiência em enzimas dos peroxissomos causa a síndrome Zellweger, que é fatal, com perturbações musculares muito graves, lesões no fígado e nos rins e desorganização do sistema nervoso central e periférico. A microscopia eletrônica revelou que, nos portadores da síndrome Zellweger, os peroxissomos do fígado e dos rins são vazios.

Vesículas ou Grânulos Secretórios

As vesículas ou grânulos de secreção são encontrados nas células que armazenam material até que sua secreção seja desencadeada por mensagens metabólicas, hormonais ou neurais (secreção regulada). Essas vesículas são envolvidas por uma membrana e contêm as moléculas secretadas sob uma forma concentrada (Fig. 2.29). As vesículas de secreção que contêm enzimas digestivas são chamadas **grânulos de zimogênio**.

CITOESQUELETO

O citoesqueleto é uma rede complexa de microtúbulos, filamentos de actina (microfilamentos) e filamentos intermediários. Essas proteínas estruturais influem na forma das células e, junto com as proteínas motoras, possibilitam os movimentos de organelas e vesículas citoplasmáticas. O citoesqueleto é responsável também pela contração celular e pela movimentação da célula inteira, como no movimento amebóide.

Microtúbulos

Os microtúbulos são estruturas encontradas no citoplasma (Figs. 2.30 a 2.32) e também nos prolongamentos celulares, como cílios (Fig. 2.33) e flagelos. Têm comprimento muito variável, podendo atingir alguns micrômetros, e diâmetro externo de 24 nm. Ocasionalmente, podem ser observados braços ou pontes unindo dois ou mais microtúbulos vizinhos (Fig. 2.34).

A subunidade que constitui os microtúbulos é um heterodímero formado por moléculas das proteínas **α e β tubulina**, cada uma com 50 kDa e de composição muito parecida. Em condições apropriadas, tanto *in vivo* como *in vitro*, as subunidades de tubulina se polimerizam para formar microtúbulos. O microscópio eletrônico mostrou que elas se organizam em

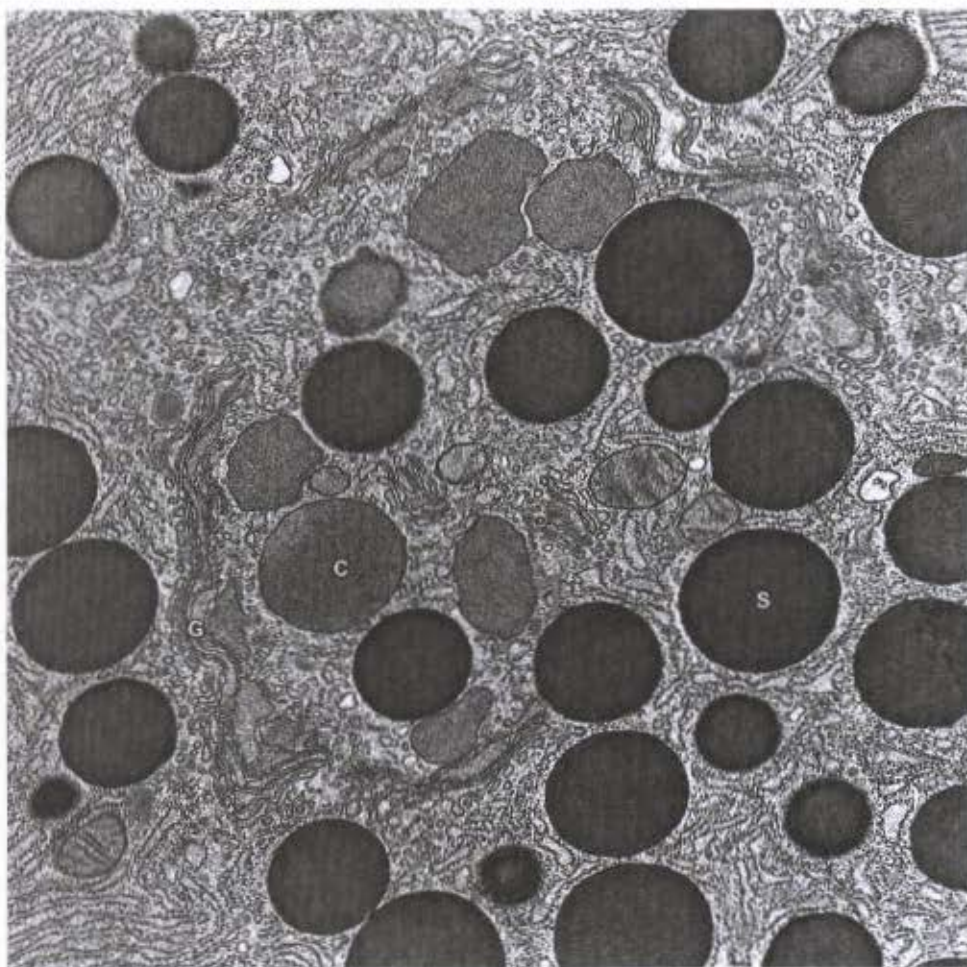



Fig. 2.29 Elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas. Observam-se numerosas vesículas ou grânulos de secreção (S), próximos a vesículas mais claras, os vacúolos de condensação (C), que são vesículas de secreção ainda imaturas. Nota-se também um corte do aparelho de Golgi (G). 18.900 ×.

espiral, e no corte transversal a parede do microtúbulo é constituída por 13 subunidades (Figs. 2.30 e 2.34).

A polimerização das tubulinas para formar microtúbulos é dirigida por estruturas celulares conhecidas como **centros organizadores de microtúbulos** ou **MTOCs** (*microtubule organizing centers*). Estas estruturas incluem os centríolos, os corpúsculos basais dos cílios e flagelos e os centrômeros dos cromossomos. Os microtúbulos constantemente se desfazem e se refazem pelas duas extremidades, porém numa delas, chamada extremidade mais (+), a polimerização é muito mais acentuada do que a despolimerização, e o microtúbulo cresce por essa extremidade. Na outra extremidade, denominada menos (−), o processo de despolimerização prevalece e impossibilita o crescimento do microtúbulo. A polimerização das tubulinas depende da concentração de Ca^{2+} no citossol e da participação das **proteínas associadas aos microtúbulos** ou **MAPs** (*microtubule associated proteins*).

A estabilidade dos microtúbulos é muito variável; por exemplo, os microtúbulos dos cílios são estáveis, enquanto os microtúbulos do fuso mitótico têm curta duração.

A colchicina é um alcalóide antimitótico porque interrompe a mitose na metáfase porque se liga com a tubulina, e quando o complexo colchicina-tubulina se incorpora ao microtúbulo impede a adição de tubulina na extremidade mais (+) do microtúbulo. Os microtúbulos mitóticos se desmontam porque a despolimerização continua na extremidade menos (−) e a tubulina perdida não é substituída. Outro alcalóide que interfere com os microtúbulos mitóticos é o taxol, que acelera a formação de microtúbulos mas, ao mesmo tempo, os estabiliza. Toda a tubulina do citossol é usada para formar microtúbulos estáveis. Como os movimentos dos cromossomos na mitose dependem do dinamismo dos microtúbulos, a mitose é interrompida na metáfase. Outro alcalóide, a vimblastina, atua despolimerizando os microtúbulos e, em seguida, formando complexos paracristalinos com a tubulina.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os alcalóides antimitóticos são usados nos estudos de biologia celular. Por exemplo, colchicina é usada para interromper a mitose na metáfase com a finalidade de preparar cariótipos (ver Cap. 3), e é útil também na quimioterapia do câncer. Vimblastina, vincristina e taxol são utilizados principalmente para dificultar a proliferação das células tumorais.

Essas células proliferam mais do que as células normais e, por isso, são mais sensíveis aos antimitóticos. Todavia, a quimioterapia tem inconvenientes, pois muitas células normais também proliferam ativamente, como é o caso das células formadoras de sangue na medula óssea e das células do aparelho digestivo.

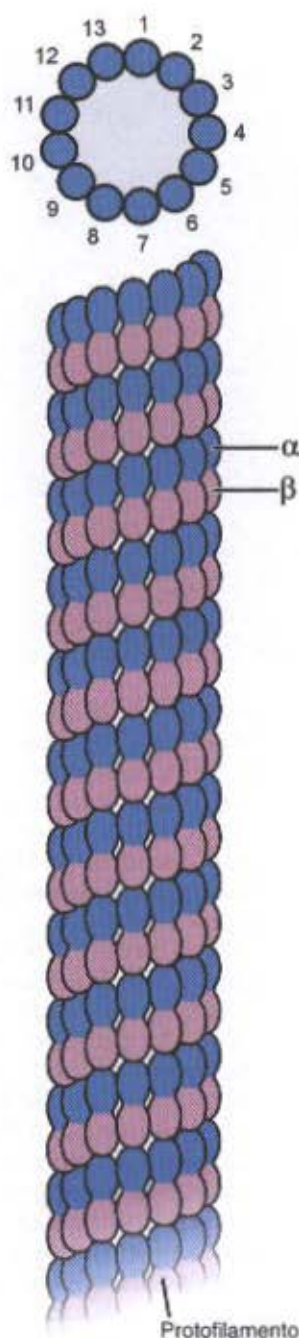



Fig. 2.30 Organização molecular de um microtúbulo. Nesta estrutura polarizada existe uma alternação das duas subunidades (α e β) da molécula de tubulina. As moléculas de tubulina se dispõem de modo a formar 13 protofilamentos, como pode ser visto do corte transversal mostrado na parte superior do desenho.

Os microtúbulos são rígidos e desempenham papel significativo no desenvolvimento e na manutenção da forma das células. Os processos experimentais que desorganizam os microtúbulos determinam a perda da forma, quando a célula tem prolongamentos, porém não afetam as células esféricas.

Os microtúbulos formam o substrato para os movimentos intracelulares de organelas e vesículas. Esses movimentos guiados pelos microtúbulos são impulsionados por **proteínas motoras**, que utilizam energia de ATP.

Os microtúbulos representam ainda a base morfológica de várias organelas citoplasmáticas complexas, como os **corpúsculos basais**, **centríolos**, **cílios** e **flagelos**. Os centríolos são estruturas cilíndricas (0,15 μm de diâmetro e 0,3-0,5 μm de comprimento), compostos principalmente por microtúbulos curtos e altamente organizados (Fig. 2.34). Cada centríolo é composto de nove conjuntos de três microtúbulos. Os microtúbulos ficam tão próximos que os adjacentes têm uma parte da parede em comum. As células que não estão em divisão têm um único par de centríolos. Em cada par os centríolos dispõem-se em ângulo reto, um em relação ao outro. Na fase S do ciclo celular (ver Cap. 3), que precede a mitose, cada centríolo se duplica, formando-se assim dois pares. Durante a mitose, cada par se movimenta para cada pólo da célula e se torna um centro de organização do fuso mitótico.

Nas células que não estão em divisão, os pares de centríolos localizam-se próximo ao núcleo e ao aparelho de Golgi. O par de centríolos mais o material granuloso localizado em volta dele constitui o **citocentro** ou **centrossomo** (Fig. 2.35).

Os **cílios** e **flagelos** são prolongamentos móveis, contendo microtúbulos na sua parte central. As células ciliadas possuem grande número de cílios com o comprimento de 2 a 10 μm. Cada célula flagelada tem apenas 1 flagelo, com o comprimento de 100 a 200 μm. Os cílios e flagelos têm o diâmetro de 0,3 a 0,5 μm e possuem estrutura semelhante. No organismo dos mamíferos muitas células epiteliais são ciliadas, mas os flagelos são encontrados apenas nos espermatozóides.

Na base de cada cílio ou flagelo existe um **corpúsculo basal**, que é semelhante a um centríolo, exceto em sua extremidade mais profunda no citoplasma, que possui uma complexa organização central comparada com uma roda de carroça. Na extremidade apical do corpúsculo basal, as nove trincas de microtúbulos convergem para as nove duplas encontradas nos axonemas dos cílios e flagelos.

O movimento ondulante dos cílios e flagelos propaga-se pelo deslizamento dos microtúbulos do axonema.

APLICAÇÃO MÉDICA

Foram descritas diversas mutações que afetam as proteínas dos cílios e flagelos. Algumas dão origem à **síndrome dos cílios imóveis**, o que leva à infertilidade masculina (devido à imobilidade do flagelo dos espermatozóides) e a infecções crônicas das vias respiratórias, como sinusite, tanto no homem como na mulher (devido à ausência da atividade limpadora dos cílios das vias respiratórias).

Filamentos de Actina (Microfilamentos)

A atividade contrátil do músculo resulta primariamente da interação de duas proteínas: **actina** e **miosina**. A actina está presente no músculo como filamentos finos (5 a 7 nm de

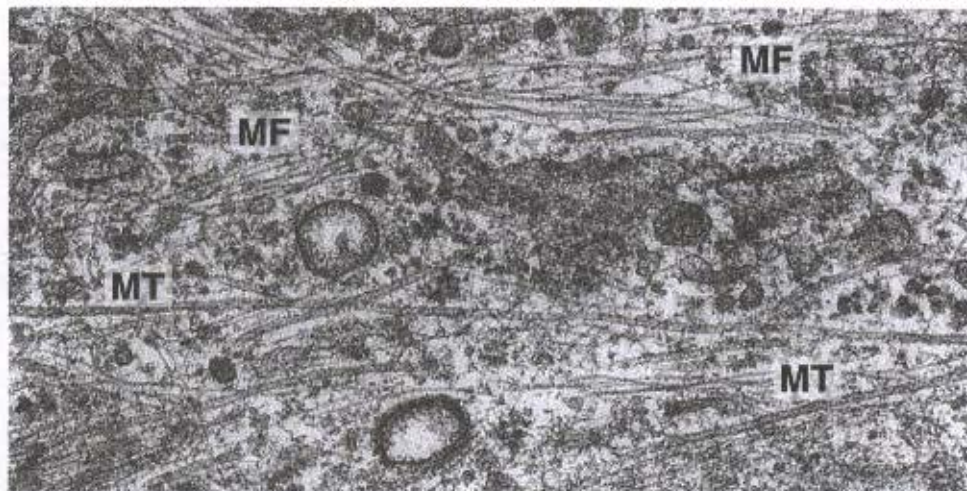



Fig. 2.31 Elétron-micrografia de fibroblasto. Observar os microfilamentos (MF) e microtúbulos (MT). 60.000 ×. (Cortesia de E. Katchburian.)

Fig. 2.32 Elétron-micrografia de corte de células fotossensitivas da retina. Observar a abundância de microtúbulos cortados transversalmente (setas). Acima e à direita, parte de um núcleo. 80.000 ×.

diâmetro) compostos de subunidades globulares organizadas numa hélice de dois fios. Estudos estruturais e bioquímicos mostraram que existem diversos tipos de actina e que essa proteína está presente no citoplasma de todas as células. No citoplasma, os filamentos de actina podem organizar-se de diversas maneiras. (**1**) No músculo estriado eles assumem uma estrutura paracristalina, em associação com filamentos grossos (16 nm) de miosina. (**2**) Na maioria das células, a actina constitui uma rede no citoplasma e forma uma delgada camada próxima à superfície interna da membrana plasmática, denominada **córtex celular**. A actina do córtex celular participa de diversas atividades, como endocitose, exocitose e migração das células. (**3**) Também se encontram filamentos de actina associados a organelas, vesículas e grânulos citoplasmáticos. Esses filamentos, interagindo com a miosina, produzem correntes citoplasmáticas que transportam diversas moléculas e estruturas. (**4**) No final da divisão celular, microfilamentos de actina associados à miosina formam uma cinta cuja constrição resulta na divisão das células mitóticas em duas células-filhas.

Enquanto os filamentos de actina nas células musculares são estruturalmente estáveis, os das células não-musculares se dissociam e reorganizam com grande facilidade. A polimerização dos filamentos de actina é influenciada por pequenas variações no teor de Ca^{2+} e AMP cíclico (cAMP). As células possuem também muitas proteínas que são capazes de associação com a actina e participam da regulação da polimerização e agregação lateral dos microfilamentos para formar feixes. A grande atividade dos mecanismos de controle da formação e desmonte dos microfilamentos fica clara quando se constata que apenas metade das moléculas de actina está sob a forma de microfilamentos.

A atividade contrátil dos microfilamentos depende da interação da actina com a miosina. A estrutura e a atividade do filamento espesso de miosina estão descritas no capítulo sobre os tecidos musculares (Cap. 10).

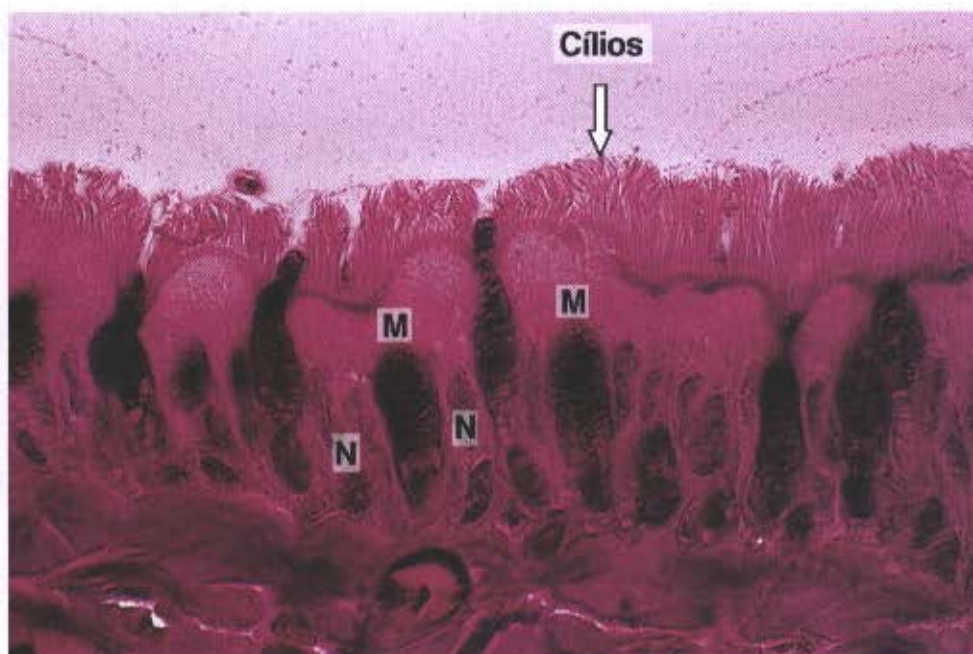



Fig. 2.33 Fotomicrografia do epitélio das vias respiratórias. A maioria das células desse epitélio apresenta cílios em seus ápices (extremidades superiores livres). N, núcleo celular; M, substâncias precursoras do muco, ainda no citoplasma (coradas em escuro na fotomicrografia). Coloração pela hematoxilina-eosina.

Filamentos Intermediários

Além dos filamentos finos de actina e dos filamentos espessos de miosina, as células contêm filamentos com diâmetro de aproximadamente 10 nm, os **filamentos intermediários** (Fig. 2.37 e Tabela 2.3). Esses filamentos são constituídos por diversas proteínas, das quais as seguintes já foram isoladas por processos bioquímicos e localizadas por imunocitoquímica.

- **Queratinas**. São codificadas por uma família de genes e têm diferenças químicas e imunitárias. Essa diversidade das queratinas se relaciona com as diversas funções que elas desempenham na epiderme, unhas, chifres, penas, escamas e outras estruturas que proporcionam aos animais defesas contra a abrasão e perda de água e de calor. As queratinas são encontradas nos tecidos epiteliais.
- **Vimentina**, proteína que constitui, principalmente, os filamentos intermediários das células originadas do mesênquima (um tecido embrionário). A vimentina é uma proteína única com 56-58 kDa que pode copolimerizar com desmina e com a proteína fibrilar ácida da glia para formar filamentos intermediários mistos.
- **Desmina**, encontrada nos filamentos intermediários do tecido muscular liso e nas linhas Z dos músculos esquelético e cardíaco.
- **Proteína fibrilar ácida da glia**, ou GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), característica dos filamentos intermediários dos astrócitos (ver Tecido Nervoso, Cap. 9).
- **Proteínas dos neurofilamentos** encontrados nos filamentos intermediários das células nervosas. Esses filamentos são constituídos de, no mínimo, três proteínas diferentes, com diferentes funções nos neurônios.

APLICAÇÃO MÉDICA

A presença de filamentos intermediários específicos em células cancerosas pode sugerir o tecido de origem do tumor, uma informação útil para orientar o diagnóstico e o tratamento. Usualmente, a identificação dos filamentos intermediários em biópsias de tecidos é feita com técnicas de imunocitoquímica.

Depósitos Citoplasmáticos

Usualmente o citoplasma contém depósitos transitórios, constituídos de reserva de nutrientes ou outras substâncias. Gotículas de lipídios, principal reserva energética, são freqüentes (Fig. 2.38) e muito abundantes nas células do tecido adiposo, nas da camada cortical da glândula adrenal e nas células do fígado. Depósitos de hidratos de carbono, sob a forma de grânulos de glicogênio, outra reserva energética, também são freqüentes. Nas micrografias eletrônicas, o glicogênio se apresenta como aglomerados de partículas pequenas e elétron-densas (Fig. 2.39). Depósitos de pigmentos também são encontrados (Fig. 2.40), alguns como a melanina, sintetizados pela própria célula, e outros como o caroteno, ingeridos com os alimentos. A melanina é um pigmento abundante na epiderme e na camada pigmentar da retina, sob a forma de grânulos envolvidos por membrana.

Lipofuscina é um pigmento pardo que aumenta nas células com a idade. Sua constituição química é complexa e pouco conhecida. Os grânulos de lipofuscina são constituídos por substâncias que não foram digeridas pelos lissossomos. Estão presentes principalmente nas células que

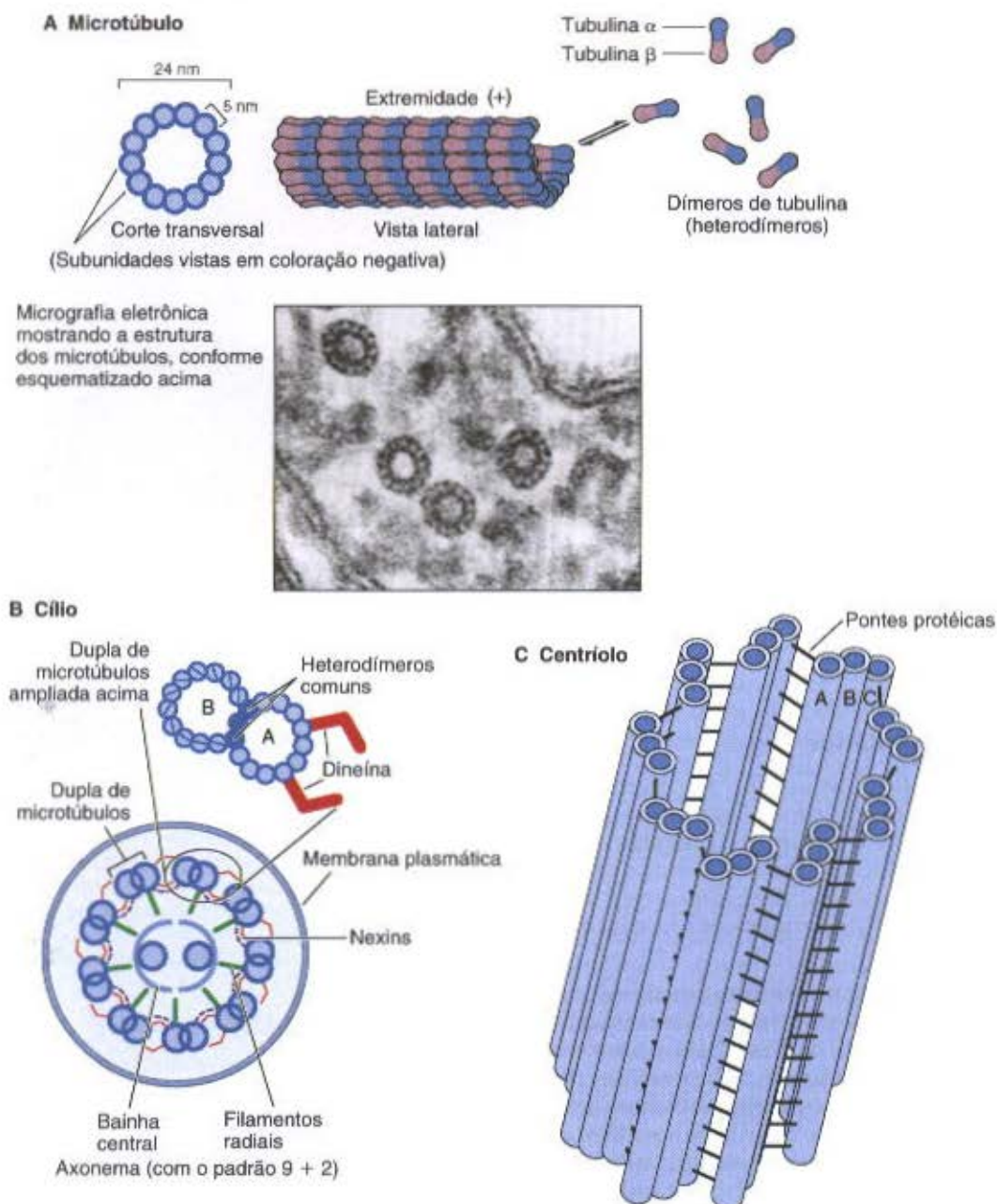



Fig. 2.34 Representação esquemática de microtúbulos, cílios e centríolo. **A:** Microtúbulos vistos no microscópio eletrônico após fixação com glutaraldeído e ácido tânico. As subunidades de tubulina, não-coradas, são delineadas pelo ácido tânico, que é elétron-denso. O corte transversal dos túbulos revela um anel de 13 subunidades, enquanto, em corte longitudinal, os túbulos aparecem compostos de 13 protofilamentos. Os microtúbulos podem modificar seu tamanho pela perda ou ganho de unidades de tubulina. **B:** O corte transversal de um cílio revela uma parte central formada de microtúbulos, o axonema. O axonema consiste em dois microtúbulos centrais circundados por nove duplas de microtúbulos. Nas duplas o microtúbulo A é completo e consiste em 13 subunidades, enquanto o microtúbulo B tem dois ou três protofilamentos comuns com o microtúbulo A. Quando ativados, os braços de dineína ligam-se ao microtúbulo adjacente e promovem o deslizamento dos túbulos, desde que exista ATP para fornecer energia. **C:** Os centríolos consistem em nove trincas de microtúbulos ligadas umas às outras. Em cada trinca, o microtúbulo A é completo e consiste em 13 subunidades, enquanto os microtúbulos B e C têm subunidades de tubulina em comum. Em condições normais; estas organelas são encontradas em pares, com um centríolo formando ângulo reto com o outro.

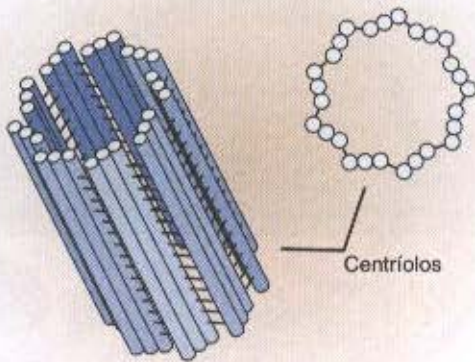



Fig. 2.35 Desenho de um centrossomo, com seu material protéico granular circundando um par de centríolos dispostos em ângulo reto um em relação ao outro. Cada centríolo é constituído por nove feixes de microtúbulos, com três microtúbulos em cada feixe.

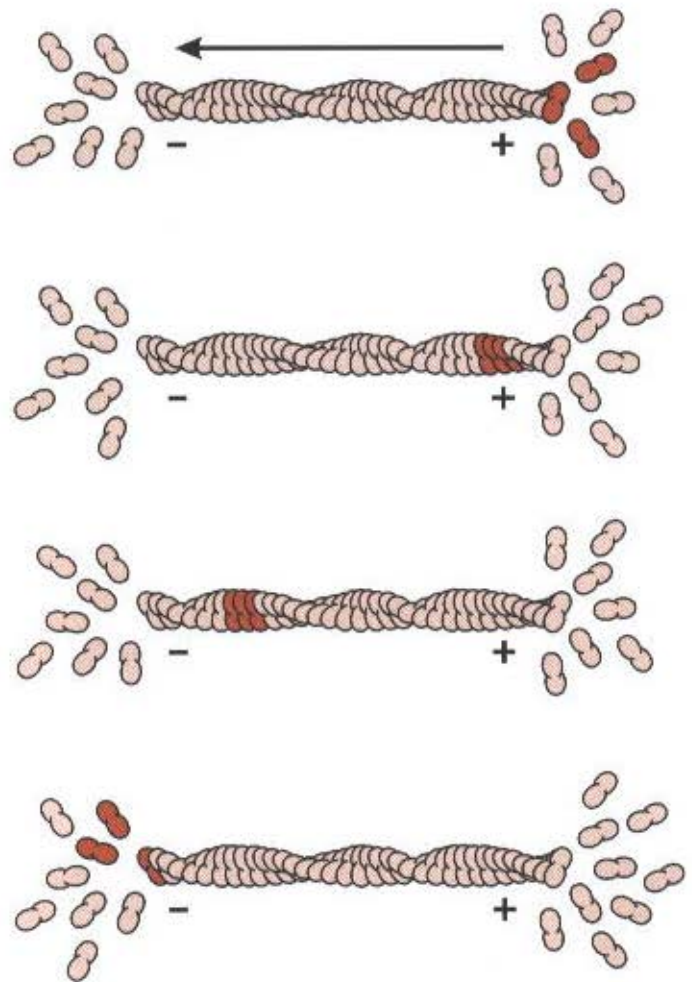



Fig. 2.36 Filamento de actina do citossol. Os dímeros de actina são adicionados na extremidade mais (+) do filamento, enquando na extremidade menos (–) predomina a remoção dos dímeros. Assim, o filamento pode crescer ou diminuir de tamanho, de acordo com as necessidades da célula.

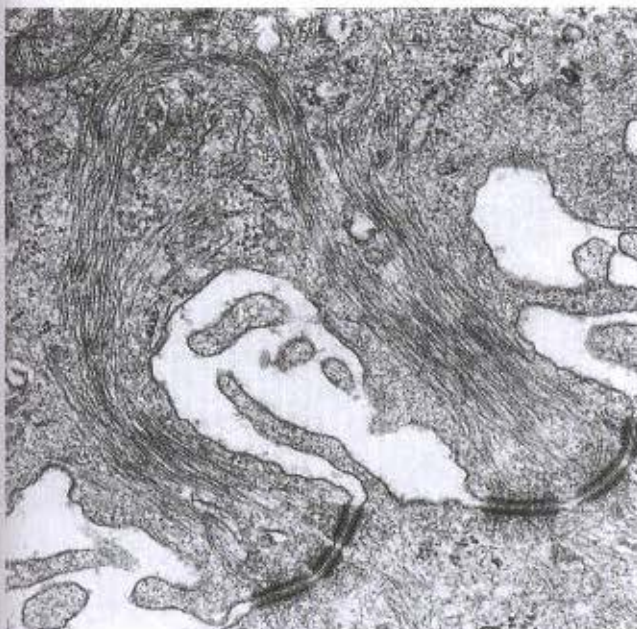



Fig. 2.37 Micrografia eletrônica de células epiteliais da pele, mostrando filamentos intermediários de queratina associados a desmossomos.

Tabela 2.3 Exemplos de filamentos intermediários

Tipo de Filamento	Tipo Celular	Exemplos
Queratina (tonofilamentos)	Epitélio	Epitélios queratinizados e não-queratinizados
Neurofilamentos	Neurônios	Pericário e prolongamentos dos neurônios
Desmina	Músculo	Músculo esquelético e liso (exceto o músculo liso dos vasos sanguíneos)
Proteínas ácidas fibrilares da glia	Células da glia	Astrócitos
Vimentina	Células mesenquimatosas	Fibroblastos, condroblastos, macrófagos, células endoteliais, músculo liso dos vasos sanguíneos

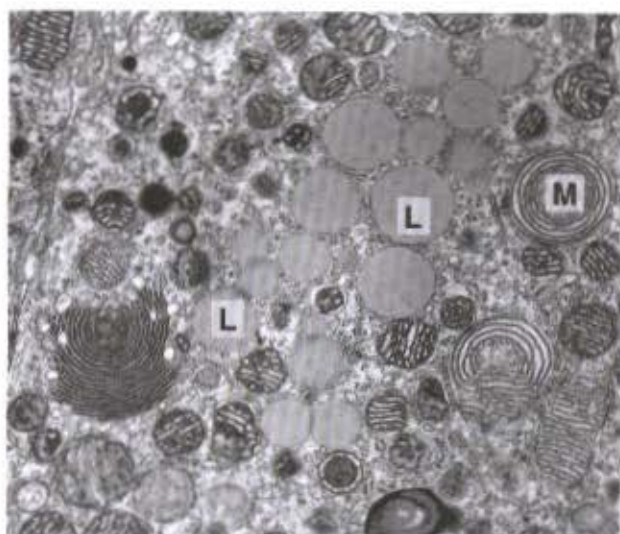



Fig. 2.38 Corte da glândula adrenal mostrando gotículas lipídicas (L) e mitocôndrias (M) anormais. 19.000 ×.

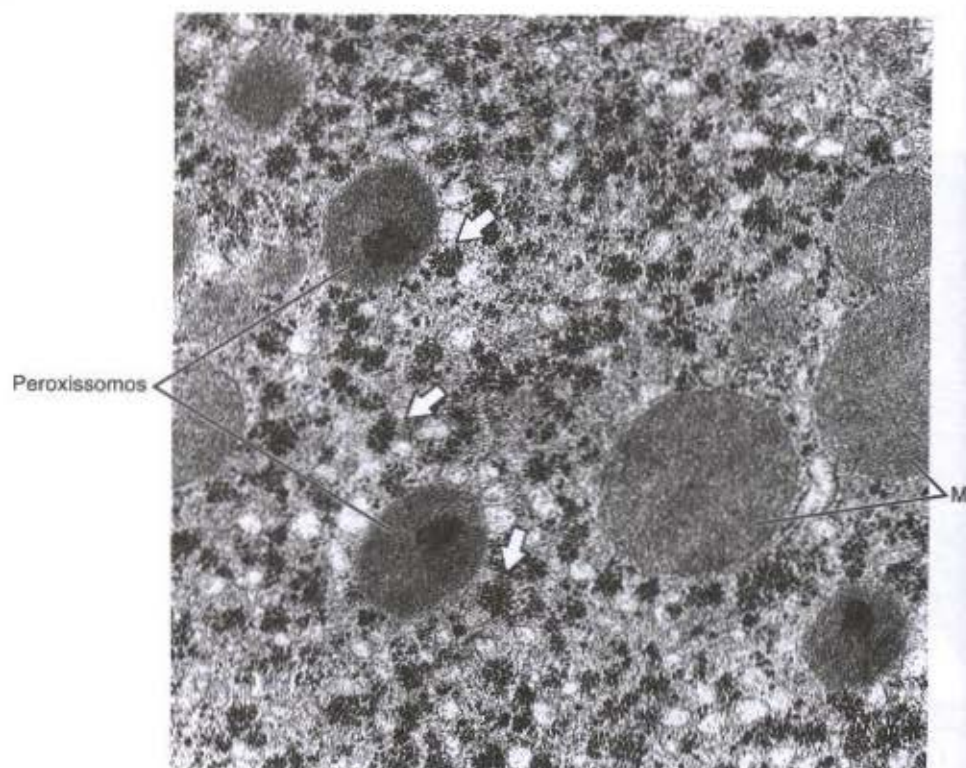



Fig. 2.39 Elétron-micrografia de corte de célula hepática. O citoplasma contém muito glicogênio, que se apresenta como agregados irregulares de partículas elétron-densas (setas). Vêem-se no campo alguns peroxissomos, formações arredondadas com uma região central densa aos elétrons, e também mitocondrias (M). 30.000 ×.

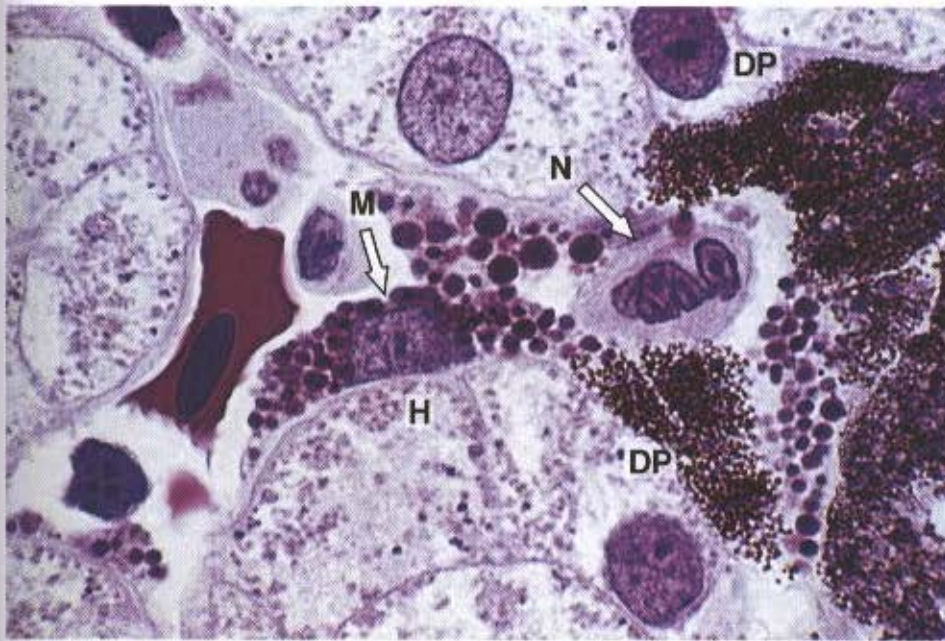



Fig. 2.40 Corte de fígado de anfíbio mostrando células com depósitos de pigmento (DP) no citoplasma, macrófago (M), hepatócitos (H) e um neutrófilo do sangue (N). Coloração: Giemsa. Aumento médio.

não se renovam, como os neurônios e as do músculo cardíaco.

Citossol ou Matriz Citoplasmática

No passado se admitia que o citoplasma situado entre as organelas e inclusões não apresentava estrutura e seria constituído por uma solução de enzimas, metabólitos, íons e água. Esta suposição era apoiada pela técnica de homogeneização e centrifugação fracionada, que permite o isolamento das organelas mas deixa um sobrenadante apenas com moléculas solúveis. Hoje se sabe que a homogeneização rompe a **malha microtrabecular**, que compreende microfilamentos de actina, microtúbulos, subunidades protéicas desses componentes do citoesqueleto, miosina, enzimas e outras moléculas, formando um conjunto com estruturação molecular, o **citossol** ou **citomatriz.** Também estão presentes no citossol moléculas menores como glicose, vitaminas e aminoácidos. Um componente importante do citossol são as proteínas motoras que participam do transporte intracelular de organelas e vesículas. O citossol fornece substrato para a organização de moléculas enzimáticas que funcionam melhor quando ordenadas em seqüência, e não dispostas ao acaso, quando dependeriam de colisões esporádicas com os respectivos substratos. No citossol se localizam milhares de enzimas que produzem muitos tipos de moléculas, bem como a ruptura de moléculas energéticas, para gerar ATP pela via glicolítica (anaeróbia). Além disso, toda a maquinaria para a síntese protéica (rRNA, mRNA, tRNA, enzimas e outros fatores) está contida no citossol.

BIBLIOGRAFIA

Afzelius BA, Eliasson R: Flagellar mutants in man: On the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome. *J Ultrastruct Res* 1979;**69**:43.

Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland, 2002.

Aridor M, Balch WE: Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nat Med* 1999;**5**:745.

Barrit GJ: *Communication within Animal Cells*. Oxford Univ. Press, 1992.

Becker WM et al: *The World of the Cell*, 4th ed. Benjamin/Cummings, 2000.

Bittar EW (editor): *Membrane Structure and Function*, 4 vols. Wiley, 1980-1981.

Bretscher MS: The molecules of the cell membrane. *Sci Am* (Oct) 1985; **253**:100.

Brinkley BR: Microtubule organizing centers. *Annu Rev Cell Biol* 1985; **1**:145.

Brown MS et al: Recycling receptors: The round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell* 1983;**32**:663.

Cooper GM: *The Cell: A Molecular Approach*. ASM Press/Sinauer, 1997.

DeDuve C: *A Guided Tour of the Living Cell*. Freeman, 1984.

DeDuve C: Microbodies in the living cell. *Sci Am* (May) 1983;**248**:74.

DeDuve C: *Blue Print for a Cell. The Nature and Origin of Life*. Neil Patterson Publishers, 1991.

Dingle JT (editor): *Lysosomes in Biology and Pathology*, 6 vols. Elsevier/North-Holland, 1969-1979.

Dustin P: *Microtubules*, 2nd ed. Springer-Verlag, 1984.

Farquhar MG: Progress in unraveling pathways of Golgi traffic. *Annu Rev Cell Biol* 1985;**1**:447.

Fawcett D: *The Cell*, 2nd ed. Saunders, 1981.

Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.

Lodish H, et al: *Molecular Cell Biology*, 3rd ed. Scientific American Books, 1995.

Mitchison TJ, Cramer LP: Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell* 1996;**84**:371.

Osborn M, Weber K: Intermediate filaments: Cell-type-specific markers in differentiation and pathology. *Cell* 1982;**31**:303.

Pfeffer SR, Rothman JE: Biosynthetic protein transport and sorting in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 1987;**56**:829.

Rothman J: The compartmental organization of the Golgi apparatus. *Sci Am* (Sept) 1985;**253**:74.

Simons K, Ikonen E: How cells handle cholesterol. *Science* 2000;**290**:1721.

Trent RJ: *Molecular Medicine. An Introductory Text for Students*. Churchill Livingstone, 1993.

Tzagoloff A: *Mitochondria*. Plenum, 1982.

Weber K, Osborn M: The molecules of the cell matrix. *Sci Am* (Oct) 1985;**253**:110.

Wolfe SL: *Molecular and Cellular Biology*. Wadsworth, 1993.

3

O Núcleo Celular

O núcleo é o centro de controle de todas as atividades celulares porque contém, nos cromossomos, todo o genoma (DNA) da célula, exceto apenas o pequeno genoma das mitocôndrias. Chama-se genoma ao conjunto da informação genética codificada no DNA. Além de conter a maquinaria molecular para duplicar seu DNA, o núcleo é responsável pela síntese e processamento de todos os tipos de RNA (rRNA, mRNA e tRNA), que são exportados para o citoplasma. Todavia, o núcleo não sintetiza proteínas, dependendo das proteínas que são produzidas no citoplasma e transferidas para o núcleo.

A forma do núcleo é variável e característica de cada tipo celular, mas, geralmente, apresenta-se como uma estrutura arredondada ou alongada, com 5 a 10 μm, que se cora pelos corantes básicos e pela hematoxilina. Geralmente, cada célula tem apenas um núcleo, localizado no seu centro (Fig. 3.1), mas há células multinucleadas. Os principais componentes do núcleo são o **envoltório nuclear**, a **cromatina**, o **nucléolo**, a **matriz nuclear** e o **nucleoplasma** (Figs. 3.1 e 3.2).

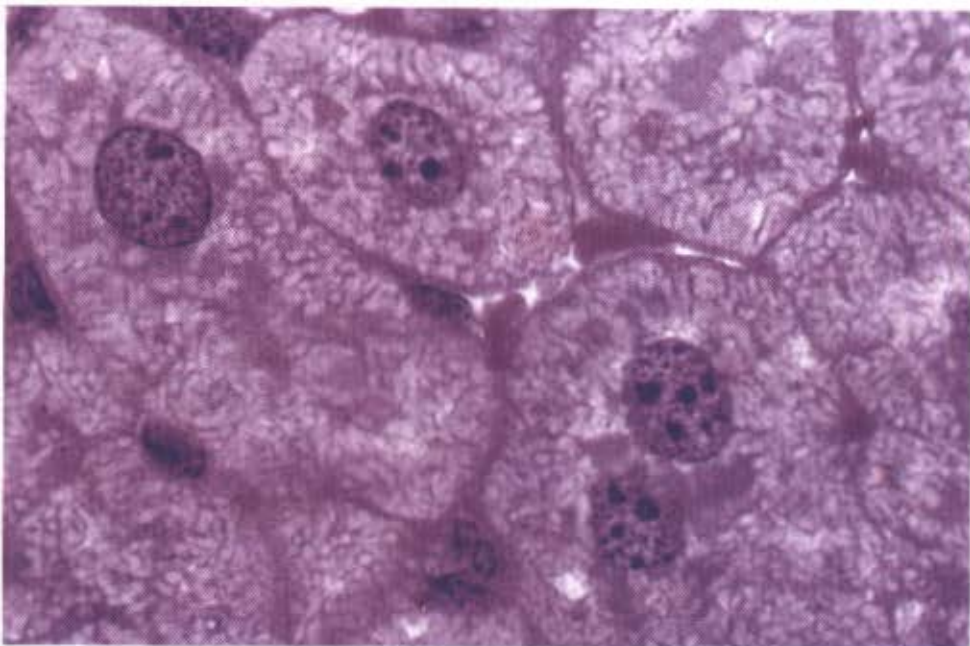



Fig. 3.1 Células do fígado (hepatócitos). Os núcleos estão bem corados e visíveis. O envelope nuclear torna-se visível devido à condensação de cromatina na sua face interna. Isolado, o envelope nuclear não é visível no microscópio óptico. Muitos núcleos mostram seus nucléolos. Um hepatócito tem dois núcleos. Coloração pela pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

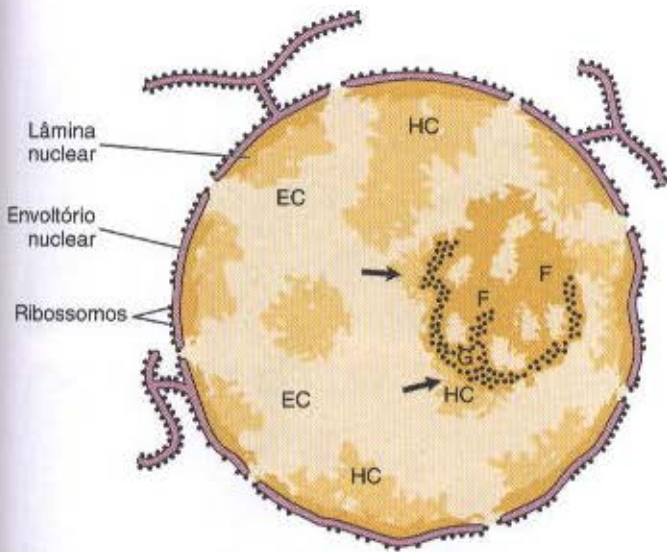



Fig. 3.2 Estrutura do núcleo. O envoltório nuclear se continua com o retículo endoplasmático. HC, heterocromatina; EC, eucromatina. As partes fibrilar (F) e granular (G) do nucléolo podem ser vistas. A parte de heterocromatina que circunda o nucléolo constitui a **cromatina associada ao nucléolo.** Aparecem porções de eucromatina (**setas**) espalhadas no interior do nucléolo.

Envoltório Nuclear

O conteúdo intranuclear é separado do citoplasma pelo **envoltório nuclear**, porém o que se vê ao microscópio óptico como envoltório nuclear é principalmente a camada de cromatina que o reveste internamente (Figs. 3.2 a 3.4). O microscópio eletrônico mostrou que o envoltório nuclear é constituído por duas membranas separadas por um espaço de 40 a 70 nm, a **cisterna perinuclear** (Figs. 3.2 e 3.4). A membrana nuclear externa contém polirribossomos presos à sua superfície citoplasmática e é contínua com o retículo endoplasmático rugoso.

O envoltório nuclear apresenta **poros**, com uma estrutura denominada **complexo do poro** (Figs. 3.5 a 3.8). A função do complexo do poro é o transporte seletivo de moléculas para fora e para dentro do núcleo. No poro, as duas membranas que constituem o envoltório nuclear são contínuas. O envoltório nuclear é impermeável a íons e moléculas, de modo que o trânsito entre o núcleo e o citoplasma é feito pelo complexo do poro.

Fig. 3.3 Representação tridimensional do núcleo celular, mostrando a distribuição dos poros nucleares, a heterocromatina (regiões escuras), a eucromatina (regiões claras) e o nucléolo. Notar que a heterocromatina presa à superfície interna do envelope nuclear não fecha os poros. O número de poros nucleares varia muito de uma célula para outra.

O complexo do poro é uma estrutura cilíndrica, constituída por mais de 100 proteínas, de contorno octogonal, que faz saliência no interior e na face citoplasmática do núcleo. Apresenta diâmetro externo de aproximadamente 120 nm e um canal central com 9 nm. Íons e moléculas medindo até 9 nm passam livremente pelo complexo do poro nuclear, por difusão passiva. Mas moléculas e complexos moleculares com mais de 9 nm são transferidos por transporte ativo, um processo mediado por receptores, que requer energia derivada da hidrólise de adenosina trifosfato (ATP) e se realiza em duas etapas. Na primeira, proteínas com um ou mais sinais de destinação nuclear ou NSL (*Nuclear Signal Location*) se ligam a proteínas específicas do citossol, formando um complexo que adere temporariamente à periferia do poro nuclear, sem gasto de energia. Na segunda etapa, as moléculas protéicas com um ou mais NSLs são transportadas para dentro do núcleo, usando a energia de ATP, e a proteína citossólica permanece no citoplasma. Provavelmente, parte da energia do ATP é gasta para dilatar o canal do poro, durante a passagem de molécula ou complexo molecular com mais de 9 nm.

Em íntima associação com a face interna do envoltório nuclear, exceto na altura dos poros nucleares, encontra-se uma estrutura constituída por uma rede de moléculas protéicas fibrosas, a **lâmina nuclear**, que estabiliza o envelope nuclear e apóia os cromossomos interfásicos (Figs. 3.5 e 3.8). Durante a intérfase, segmentos de cromatina se prendem à lâmina nuclear, mostrando que os cromossomos interfásicos não estão dispostos ao acaso, mas têm localização precisa dentro do núcleo. A lâmina nuclear é constituída pelas proteínas estruturais, **laminas* A, B** e **C**, muito semelhantes às proteínas dos filamentos intermediários do citoplasma (ver Cap. 2).

Cromatina

Podem ser identificados dois tipos de cromatina (Figs. 3.2 e 3.4). A **heterocromatina** é elétron-densa, aparece como grânulos grosseiros e é bem visível no microscópio óptico. A heterocromatina é inativa porque nela a hélice dupla de DNA está muito compactada, o que impede a transcrição dos genes. A **eucromatina** aparece granulosa e clara, entre os grumos de heterocromatina. Na eucromatina, o filamento de DNA não está condensado e tem condições de transcrever os genes. Portanto, eucromatina significa cromatina ativa, sendo mais abundante nas células que estão produzindo muita proteína. As variações nas proporções de heterocromatina e eucromatina são responsáveis pelo aspecto mais claro ou mais escuro dos núcleos nos microscópios óptico e eletrônico.

A cromatina é constituída por duplos filamentos helicoidais de DNA associados a proteínas, principalmente **histonas** (Fig. 3.9), mas contendo também proteínas não-histônicas. Há cinco tipos de histonas, denominados H1, H2A, H2B, H3 e H4. O DNA e as histonas formam os nu-

*Lê-se "laminas".

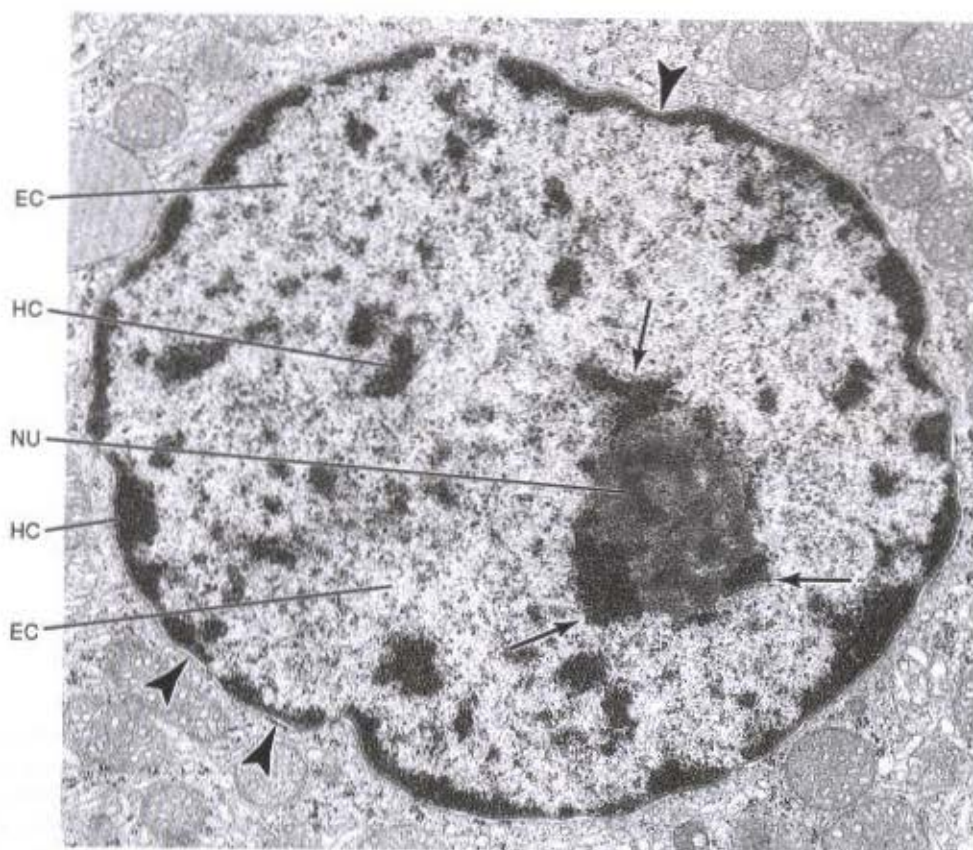



Fig. 3.4 Micrografia eletrônica de um núcleo. HC, heterocromatina: EC, eucromatina. **Setas** apontam para o nucléolo (NU). **Cabeças de seta** indicam a cisterna perinuclear. 26.000×. (Cortesia de J. James.)

Fig. 3.5 Esquema para mostrar a localização da lâmina nuclear e os cromossomos (cromatina) presos a ela. O desenho mostra também um poro nuclear, constituído por dois anéis protéicos, um no lado intranuclear e o outro no lado citoplasmático do envelope nuclear. A presença de um grânulo cilíndrico no centro do poro é negada por alguns pesquisadores.

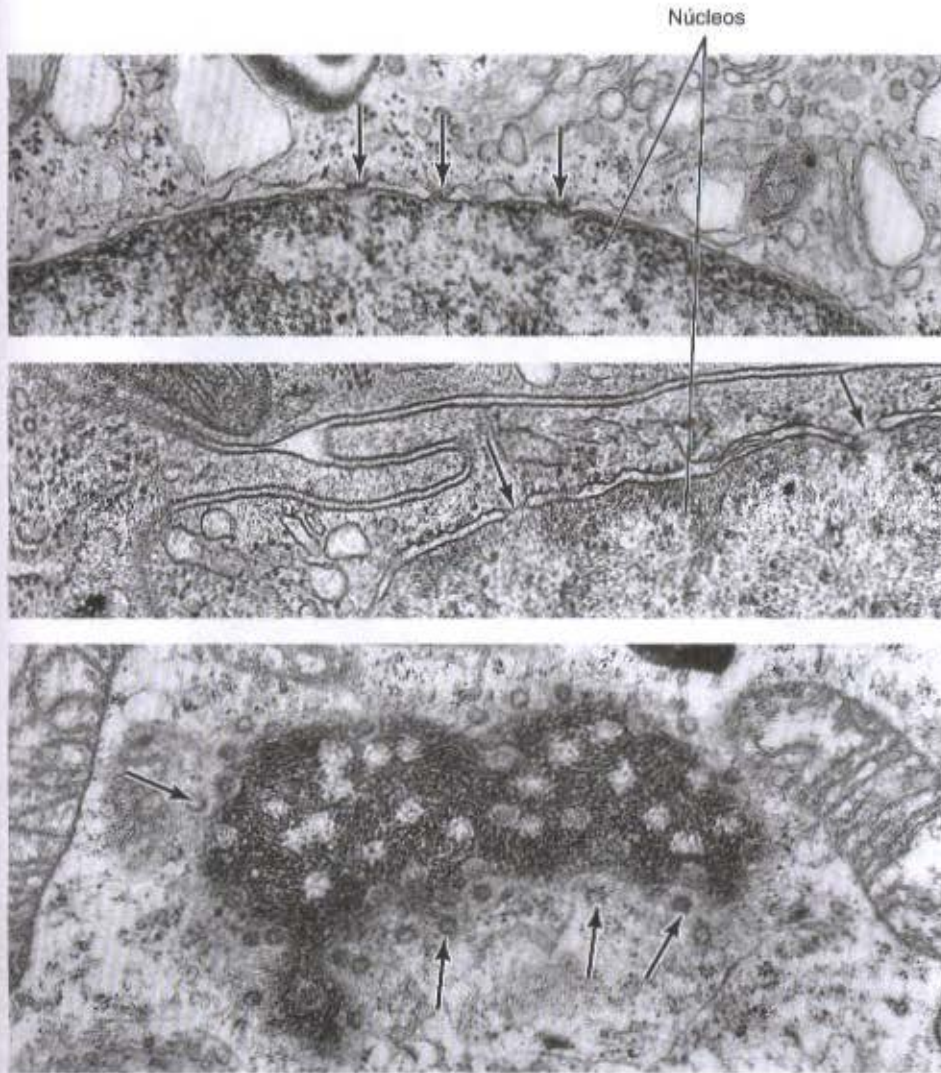



Fig. 3.6 Micrografias eletrônicas mostrando envoltórios nucleares compostos de duas membranas e poros nucleares (**setas**). As duas figuras superiores são cortes transversais. Observe que os poros são fechados por diafragmas que aparecem como estruturas arredondadas na micrografia inferior (**setas**). Esses diafragmas apresentam permeabilidade seletiva, deixando passar apenas certas substâncias. A cromatina que geralmente aparece condensada abaixo do envoltório nuclear não existe na região do poro. 80.000×.

cleossomos. Cada **nucleossomo** é constituído por oito moléculas de histonas, sendo um par de cada tipo (H2A, H2B, H3 e H4), que formam um **octâmero** envolvido por 166 pares de bases de DNA. Um segmento com 48 pares de bases de DNA prende-se à histona H1 (ou H5), que se localiza na periferia, enquanto as do octâmero localizam-se no centro do nucleossomo (Fig. 3.9). As proteínas não-histônicas exercem diversas funções. Algumas são estruturais e participam da condensação dos cromossomos, outras são reguladoras da atividade dos genes ou são enzimas, como as DNA e RNA polimerases. Os filamentos de nucleossomos se organizam em estruturas cada vez mais complexas até constituírem os cromossomos (Fig. 3.10).

Freqüentemente se observa, nos núcleos das células de mamíferos do sexo feminino, uma partícula de cromatina bem visível, que não aparece nos núcleos de animais do sexo masculino, chamada **cromatina sexual** (Fig. 3.11). A cromatina sexual é um dos dois cromossomos X que se mantém condensado no núcleo interfásico. No homem, cujos cromossomos sexuais são um X e um Y, o cromossomo X único não está condensado, expressa seus genes e não é visível como cromatina sexual.

Nas células do epitélio bucal a cromatina sexual aparece sob a forma de um pequeno grânulo, geralmente ligado à membrana nuclear, e esfregaços desse epitélio podem ser usados para verificar o sexo genético. Outro material muito empregado é o esfregaço sanguíneo, onde a cromatina sexual aparece como um apêndice em forma de raquete nos núcleos dos leucócitos neutrófilos (Fig. 3.11).

APLICAÇÃO MÉDICA

O estudo da cromatina sexual permite a determinação do sexo genético, particularmente útil quando os órgãos genitais deixam dúvida quando ao sexo, como no hermafroditismo e no pseudo-hermafroditismo. Auxilia também no estudo de outros casos de doenças devidas a anomalias no número de cromossomos sexuais. Por exemplo, na síndrome de Klinefelter, os pacientes têm lesões testiculares, azoospermia (ausência de espermatozóides) e outros sintomas, associados à presença de 2 cromossomos X e 1 Y (XXY) nas suas células.

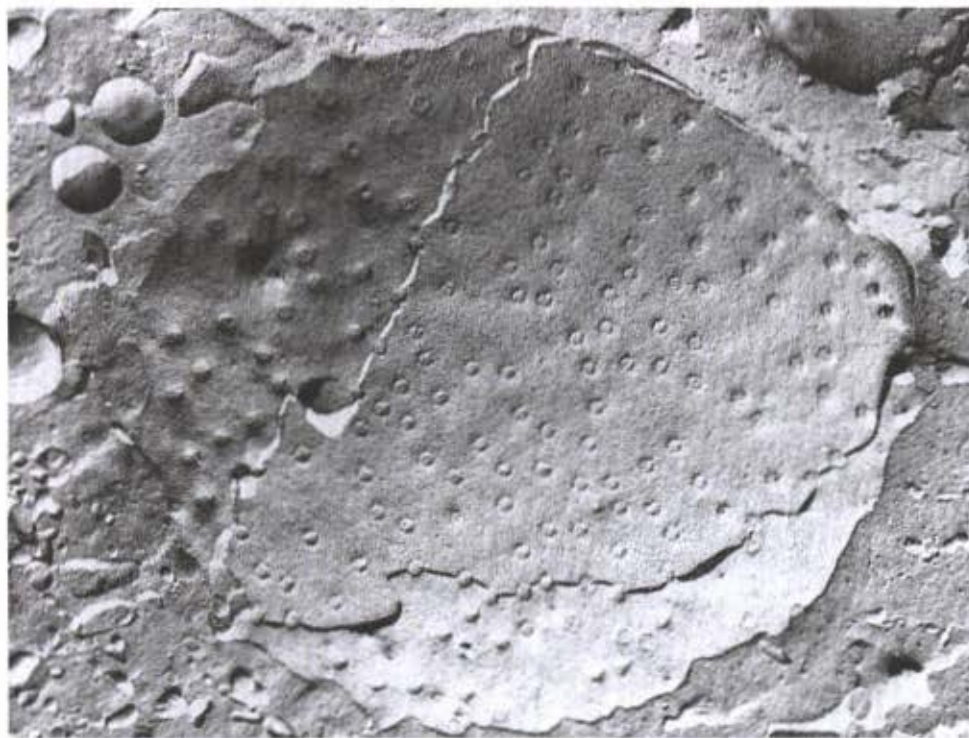



Fig. 3.7 Elétron-micrografia de material preparado pelo método de criofratura. Observar as duas membranas do envoltório nuclear e os poros. (Cortesia de P. Pinto da Silva.)

O estudo dos cromossomos progrediu consideravelmente com os métodos para induzir a divisão celular, bloquear as mitoses em metáfase e depois imergi-las em solução hipotônica e achatá-las entre lâmina e lamínula. A membrana plasmática se rompe, e os cromossomos ficam dispostos num mesmo plano, o que facilita seu estudo. Em fotomicrografias se podem ordenar os cromossomos, de acordo com sua morfologia e na ordem decrescente do tamanho, em pares numerados de 1 a 22, acrescidos dos cromossomos sexuais, XX no sexo feminino ou XY no sexo masculino (Fig. 3.12).

O estudo das faixas transversais tornou possível reconhecer com segurança cromossomos muito parecidos e permitiu também estudar mais precisamente certos fenômenos genéticos como deleções e translocações. As faixas são evidenciadas por técnicas nas quais os cromossomos são tratados com soluções salinas ou enzimáticas e corados com corantes fluorescentes ou com o corante de Giemsa, que é usado rotineiramente para a coloração das lâminas de sangue.

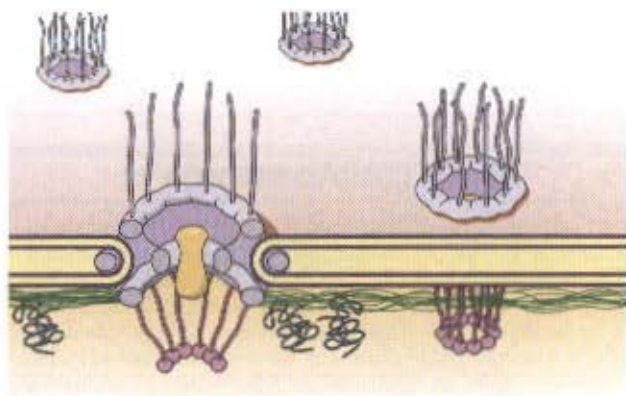



Fig. 3.8 Esquema do modelo dos poros nucleares, mostrando que a parte intranuclear forma um anel contínuo.

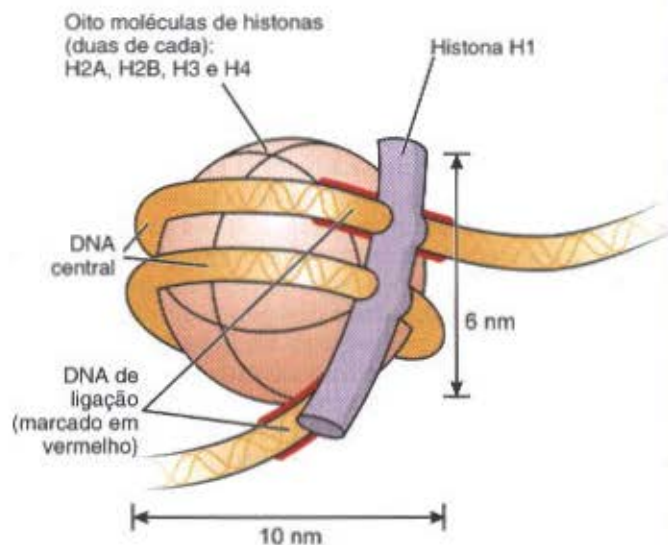



Fig. 3.9 Esquema de um nucleossomo. Na parte central há quatro tipos de histonas, H2A, H2B, H3 e H4 (duas moléculas de cada). Uma molécula de H1 ou H5 se localiza por fora e em associação com o filamento de DNA.

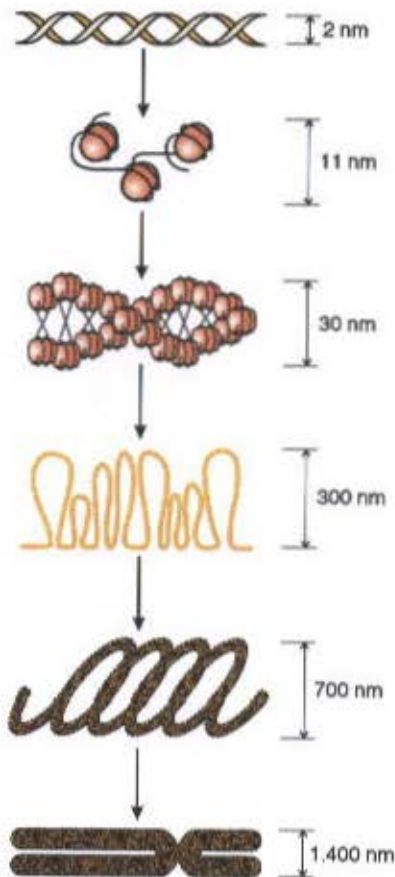



Fig. 3.10 Desenho esquemático mostrando o grau crescente de complexidade da estrutura do cromossomo. Na parte mais alta, a hélice dupla de DNA, com 2 nm de espessura; em seguida, a associação do DNA com histonas forma nucleossomos em filamentos de 11 nm e de 30 nm. Esses filamentos se condensam em filamentos mais espessos, com cerca de 300 nm e 700 nm. Finalmente, o desenho mais inferior mostra um cromossomo metafásico, onde o DNA exibe sua condensação máxima.

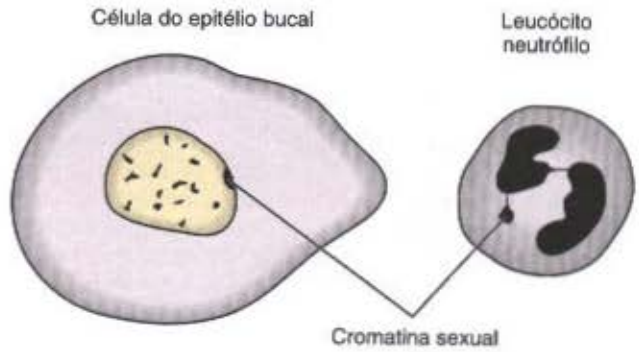



Fig. 3.11 Desenho ilustrando a morfologia da cromatina sexual (pessoas do sexo feminino). Nas células do epitélio bucal a cromatina sexual aparece como uma pequena massa densa aderida à membrana nuclear; no neutrófilo, tem o aspecto de uma raquete saliente e presa a um lobo do núcleo, que é irregular nesse tipo de célula (ver Cap. 12).

APLICAÇÃO MÉDICA

Chama-se cariótipo ao conjunto dos cromossomos de uma célula, organizados de acordo com a forma e o tamanho que apresentam (Fig. 3.12). O estudo do cariótipo fornece resultados de grande interesse, revelando alterações cromossômicas presentes em tumores, leucemias e em várias doenças hereditárias.

Nucléolos

Os **nucléolos** são as fábricas para produção de ribossomos. Nas lâminas coradas, aparecem como formações intranucleares arredondadas, geralmente basófilas (Fig. 3.13), constituídas principalmente por RNA ribossomal (rRNA) e proteínas. Em humanos, os genes que codificam os rRNAs localizam-se em cinco cromossomos e, por isso,

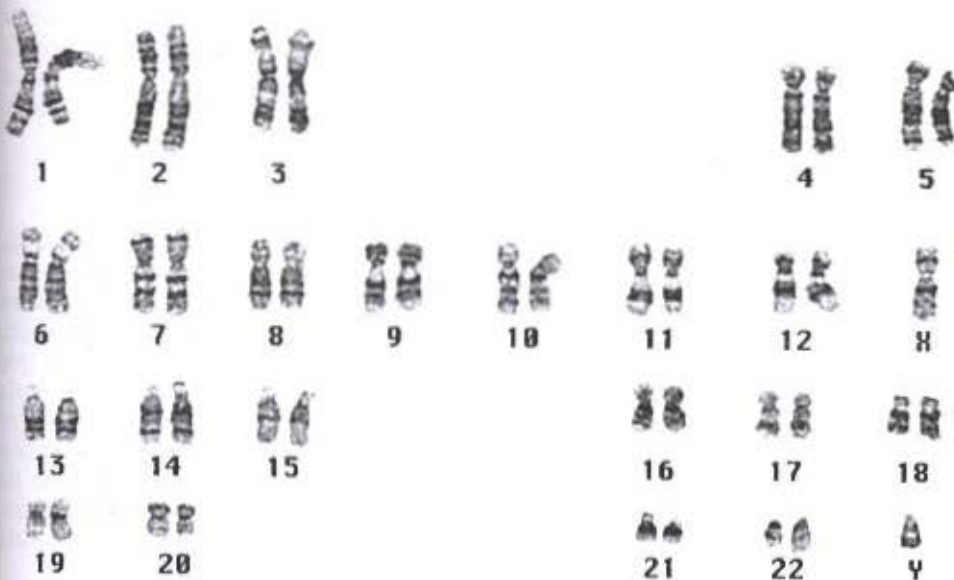



Fig. 3.12 Cariótipo humano preparado pela técnica que mostra as faixas dos cromossomos. Cada cromossomo tem um padrão típico de faixas, o que facilita sua identificação e também as relações das faixas com anomalias genéticas. Os cromossomos são agrupados e numerados em pares, de acordo com suas características morfológicas e tamanhos.

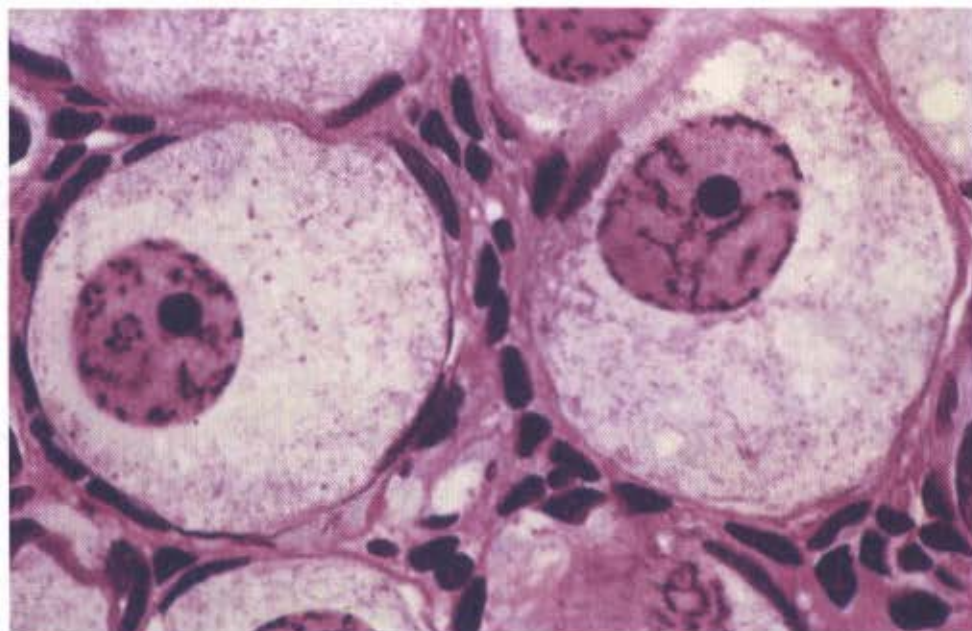



Fig. 3.13 Fotomicrografia de dois ovócitos primários. Essas células têm citoplasmas claros e núcleos bem corados. Os nucléolos são bem visíveis, e os cromossomos que estão um tanto condensados aparecem cortados em pedaços pequenos. Essas células estão em meiose. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

as células podem apresentar vários nucléolos, mas geralmente há uma fusão, e a maioria das células têm apenas um ou dois nucléolos. Existe uma porção de heterocromatina presa ao nucléolo, que é chamada **cromatina associada ao nucléolo** (Figs. 3.1 e 3.14).

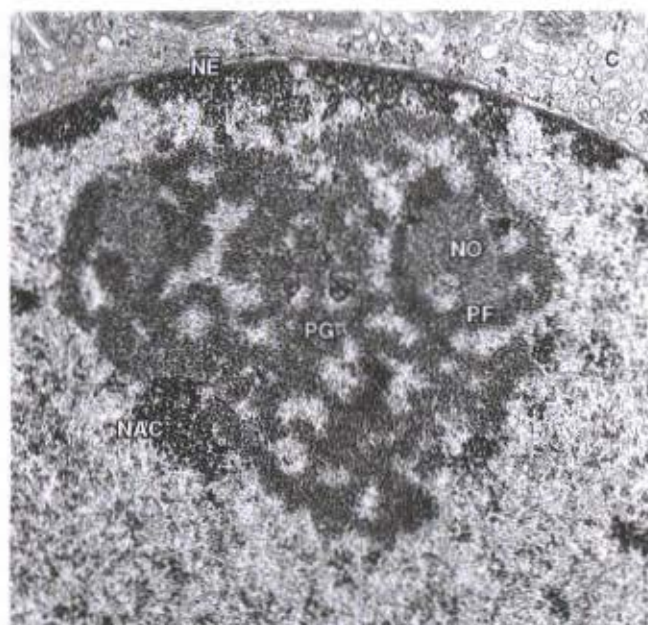



Fig. 3.14 Micrografia eletrônica de parte de uma célula, mostrando um nucléolo. Estão visíveis o DNA organizador do nucléolo (NO), a *pars fibrosa* do nucléolo (PF), a *pars granulosa* do nucléolo (PG), a cromatina associada ao nucléolo (NAC), o envelope nuclear (NE) e o citoplasma (C).

Ao microscópio eletrônico (Fig. 3.14) distinguem-se três porções no nucléolo: 1) a **região granular**, formada essencialmente por grânulos de RNA; 2) a **região fibrilar**, que também é constituída por RNA, mas admite-se que o aspecto granular ou fibrilar depende do grau de maturação dos ribossomos; e 3) filamentos de DNA, dispersos pelas outras porções. Estes filamentos de DNA constituem as **regiões cromossômicas organizadoras do nucléolo.** No interior do núcleo o RNA ribossomal sintetizado sofre modificações complexas e, nos nucléolos, associa-se a proteínas vindas do citoplasma, para formar subunidades que vão constituir os ribossomos, durante a síntese de moléculas protéicas.

As células secretoras de proteínas e as células que estão em intensa atividade mitótica, como as embrionárias e as células de tumores malignos, apresentam nucléolos muito grandes, devido à intensa síntese de RNA ribossomal e à montagem de grande número de subunidades ribossomais.

Matriz Nuclear

A extração bioquímica dos componentes solúveis de núcleos isolados deixa uma estrutura fibrilar chamada **matriz nuclear**, que forneceria um esqueleto para apoiar os cromossomos interfásicos, determinando sua localização dentro do núcleo celular. Segundo os pesquisadores que admitem a existência dessa matriz, a lâmina nuclear seria uma parte dela. Todavia, não tendo sido possível isolar as moléculas que constituiriam a matriz, exceto as da lâmina nuclear, muitos pesquisadores negam sua existência na célula viva, admitindo que a matriz nuclear vista ao microscópio eletrônico nos núcleos isolados é uma estrutura artificial, criada pelas técnicas de preparação.

O **nucleoplasma** é um soluto com muita água, íons, aminoácidos, metabólitos e precursores diversos, enzimas para a síntese de RNA e DNA, receptores para hormônios, moléculas de RNA de diversos tipos e outros constituintes. Sua caracterização ao microscópio eletrônico é impossível, sendo o nucleoplasma definido como o componente granuloso que preenche o espaço entre os elementos morfologicamente bem caracterizados no núcleo, como a cromatina e o nucléolo.

DIVISÃO CELULAR

A divisão celular é observável ao microscópio óptico no processo denominado **mitose** (Fig. 3.15), durante o qual uma célula (célula-mãe) se divide em duas (Figs. 3.16 e 3.17), recebendo cada nova célula (célula-filha) um jogo cromossômico igual ao da célula-mãe. Este processo consiste, essencialmente, na duplicação dos cromossomos e na sua distribuição para as células-filhas. Quando não está em mitose, a célula está na **intérfase.** A mitose é um processo contínuo que é dividido em fases por razões didáticas (Fig. 3.15).

A **prófase** caracteriza-se pela condensação gradual da cromatina (o DNA foi duplicado na intérfase), que irá constituir os **cromossomos mitóticos**. O envoltório nuclear se fragmenta no final da prófase devido à fosforilação (adição de PO_4^{3-}) da lâmina nuclear, originando vesículas que permanecem no citoplasma e vão reconstituir o envelope nuclear no final da mitose. Os **centrossomos** e seus **centríolos**, que se duplicaram na intérfase, separam-se, migrando um par para cada pólo da célula. Começam a aparecer microtúbulos entre os dois pares de centríolos, iniciando-se a formação do fuso mitótico. Durante a prófase o nucléolo se desintegra.

Na **metáfase** os cromossomos migram graças à participação dos microtúbulos e se dispõem no plano equatorial da célula (Figs. 3.18 e 3.19). Cada cromossomo, cujo DNA já está duplicado, divide-se longitudinalmente em duas **cromátides**, que se prendem aos microtúbulos do fuso mitótico por meio de uma região especial, o **cinetocoro** localizado próximo ao **centrômero**.

Na **anáfase** os cromossomos-filhos separam-se e migram, por um processo complexo, para os pólos da célula, seguindo a direção dos microtúbulos do fuso. Nesse deslocamento os centrômeros seguem na frente e são acompanhados pelo resto do cromossomo. O centrômero é uma região mais estreita (constricção) do cromossomo, que mantém as cromátides juntas até o início da anáfase.

A **telófase** caracteriza-se pela reconstrução dos envoltórios nucleares das células-filhas, em conseqüência da desfosforilação (remoção dos radicais PO_4^{3-}) dos filamentos da lâmina nuclear e da fusão das vesículas originadas do envoltório nuclear no final da prófase. Os cromossomos se tornam gradualmente menos condensados, o que leva ao reaparecimento da cromatina. À medida que o núcleo interfásico se refaz, os nucléolos se reconstituem.

A divisão do material nuclear é acompanhada pela divisão do citoplasma por um processo denominado **citoci-**

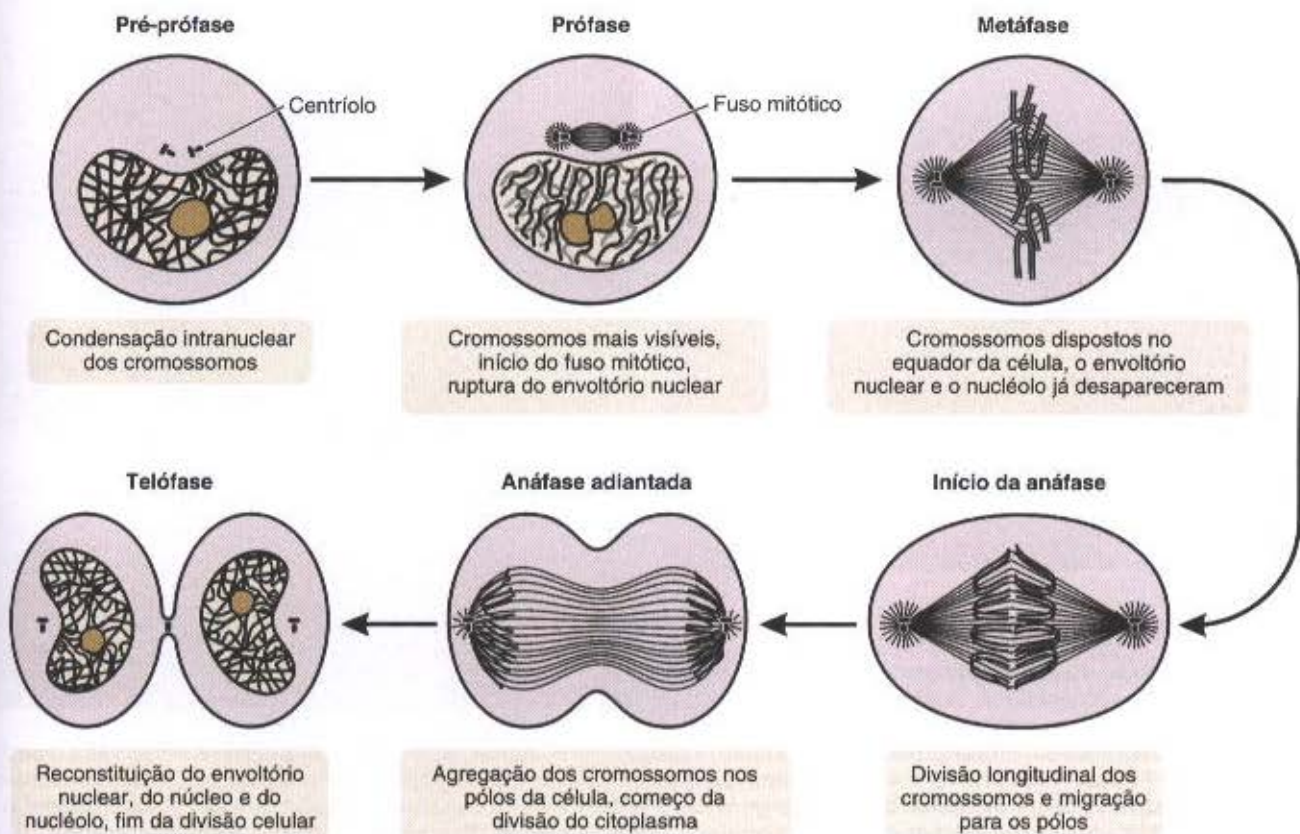



Fig. 3.15 Fases da mitose.

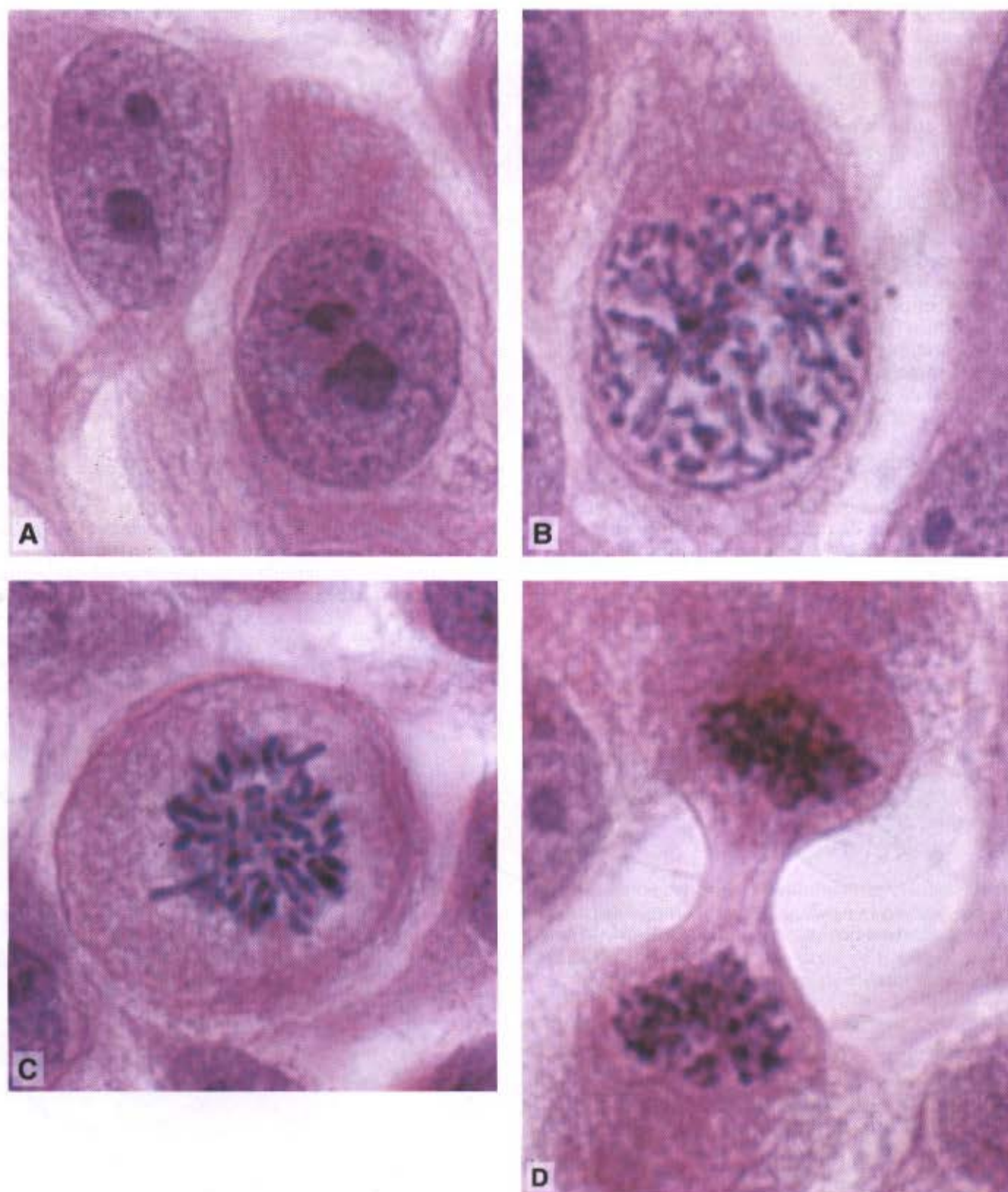



Fig. 3.16 Fotomicrografias de células cultivadas, mostrando várias fases da mitose. **A: Núcleos em intérfase**. Observar a cromatina e os nucléolos. **B: Prófase**. Ausência de nucléolos, cromossomos condensados. **C: Metáfase**. Os cromossomos, muito condensados, formam uma placa no equador da célula. **D: Anáfase** (próximo a seu fim). Os cromossomos se localizam nos pólos celulares, o que vai distribuir o DNA igualmente entre as duas novas células. Coloração pelo picro-sirius-hematoxilina. Grande aumento.

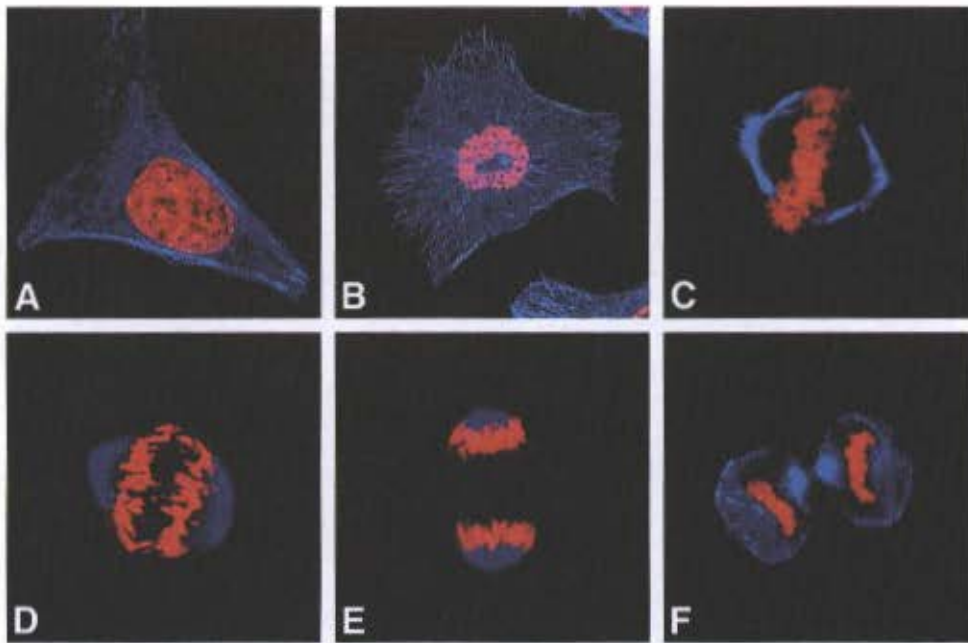



Fig. 3.17 Células cultivadas e fotografadas em microscópio confocal de varredura a *laser*. Em vermelho, DNA. Em azul, microtúbulos, indicando o citoplasma. **A: Intérfase**. Célula que não está em divisão mitótica. **B: Prófase**. A estrutura azul sobre o núcleo é o centrossomo. Os cromossomos estão tornando-se visíveis, devido à sua condensação. O citoplasma está tomando a forma globosa, típica da célula em mitose. **C: Metáfase**. Nesta fase os cromossomos se organizam constituindo uma placa na região do equador da célula. **D: Anáfase**. Graças principalmente à atividade dos microtúbulos, os cromossomos começam a se deslocar para os pólos da célula. **E: Telófase** (inicial). Os dois conjuntos de cromossomos já atingiram os pólos da célula original, para formar as duas células-filhas, cada uma com um conjunto de cromossomos igual ao da célula-mãe. **F: Telófase** (mais adiantada). O citoplasma está dividindo-se (citocinese) para formar as duas células-filhas, que serão menores do que a célula-mãe. Logo as células-filhas entrarão em crescimento, até atingirem o mesmo tamanho da célula-mãe. (Cortesia de R. Manelli-Oliveira, R. Cabado e G. M. Machado-Santelli.)

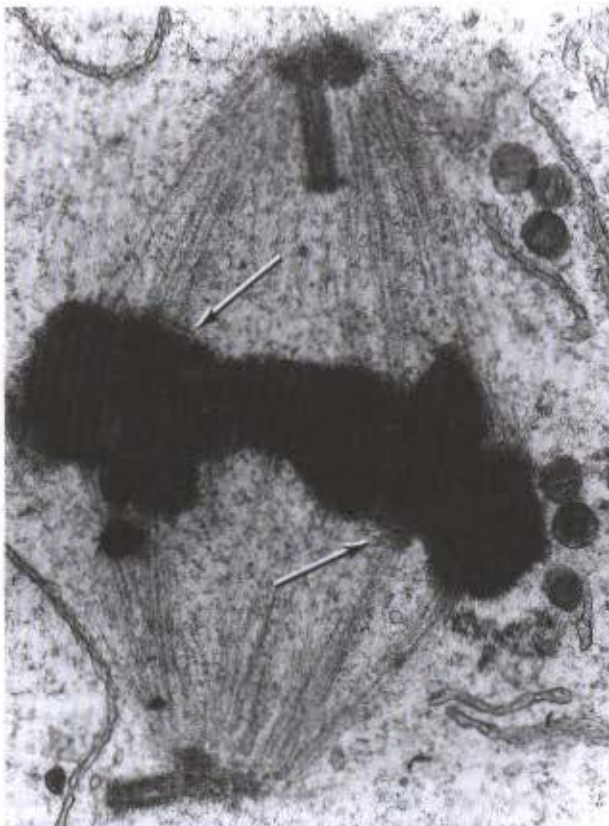



Fig. 3.18 Micrografia eletrônica de uma célula em metáfase. A micrografia mostra os pares de centríolos nos pólos da célula, o fuso mitótico constituído por microtúbulos e os cromossomos no equador da célula. As setas indicam a inserção dos microtúbulos nos centrômeros. 19.000× (reduzido). (Cortesia de R. McIntosh.)

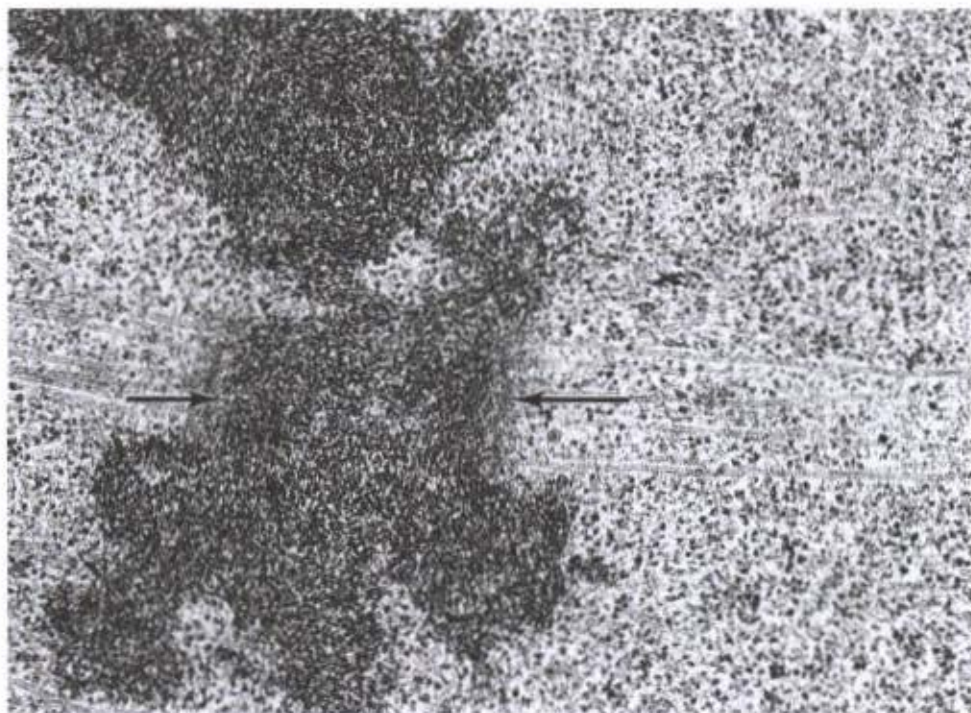



Fig. 3.19 Micrografia eletrônica de uma célula humana cultivada, em metáfase. As setas apontam a inserção dos microtúbulos nos centrômeros dos cromossomos, que aparecem escuros. 50.000× (reduzido). (Cortesia de R. McIntosh.)

nese, que se inicia na anáfase e termina após a telófase. A citocinese consiste no aparecimento de um anel que contém actina e miosina, abaixo da membrana celular, na zona equatorial da célula. A diminuição gradual do diâmetro desse anel acaba dividindo o citoplasma em duas partes iguais, cada uma com um núcleo novo, originando as duas células-filhas.

A maioria dos tecidos está em constante renovação celular, por divisão mitótica para substituição das células que morrem. Essa renovação é muito variável de um tecido para outro. Todavia, há exceções, como o tecido nervoso e o músculo do coração, cujas células perderam a capacidade de realizar a mitose. Uma vez destruídos, esses tecidos não se regeneram.

CICLO CELULAR

Se bem que a mitose seja a manifestação visível da divisão celular, existem outros processos que não são facilmente evidenciáveis ao microscópio e que têm um papel fundamental na multiplicação das células, como a duplicação do DNA e dos centríolos, que têm lugar na intérfase.

A síntese de DNA tem sido estudada com precursores radioativos (timidina-H^3) e métodos bioquímicos e radioautográficos. Verificou-se, então, que a duplicação do DNA ocorre na **intérfase,** época durante a qual não são observados fenômenos visíveis da divisão celular. Intérfase e mitose constituem as duas fases do **ciclo celular**, que é o conjunto de modificações por que passa uma célula, desde seu aparecimento até sua própria duplicação (Figs. 3.20 e 3.21). A intérfase se subdivide em três fases chamadas G_1, S e G_2. A fase G_1 é a que vem logo depois da mitose. Nela, ocorrem a síntese de RNA e de proteínas, com recuperação do volume da célula, que foi reduzido à metade na mitose. Nos tecidos de renovação rápida, a fase G_1 é curta. Durante a fase S ocorre a síntese do DNA e a duplicação dos centrossomos e centríolos. Na fase G_2 as células acumulam energia para ser usada durante a mitose e sintetizam tubulina para formar os microtúbulos do fuso mitótico. As células dos tecidos que não se renovam saem do ciclo celular e entram na chamada fase **G-zero** (Fig. 3.21).

APLICAÇÃO MÉDICA

O organismo possui complexos sistemas para estimular ou inibir a proliferação celular. Foi demonstrado que a proliferação e diferenciação normal das células são influenciadas por um grupo de genes denominados **protooncogenes**. Esta denominação decorre da descoberta de que esses mesmos genes, quando ativados incorretamente e fora do momento certo, dão origem a vários tipos de câncer (**onco**, câncer) passando a ser chamados de **oncogenes**. Os defeitos no funcionamento dos protooncogenes podem ser induzidos por modificação acidental na seqüência de bases do DNA (mutação), aumento do número desses genes (amplificação gênica) ou por alteração na sua posição, quando eles passam para a proximidade de um **gene promotor** ativo. Foi demonstrado também que certos vírus contêm protooncogenes, provavelmente derivados de células, e são capazes de introduzir esses protooncogenes virais no DNA das células por eles invadidas. Na gênese do câncer intervêm outros fatores além dos mencionados aqui, mas a participação dos protooncogenes foi demonstrada na origem de diversos tipos de câncer e de leucemias.

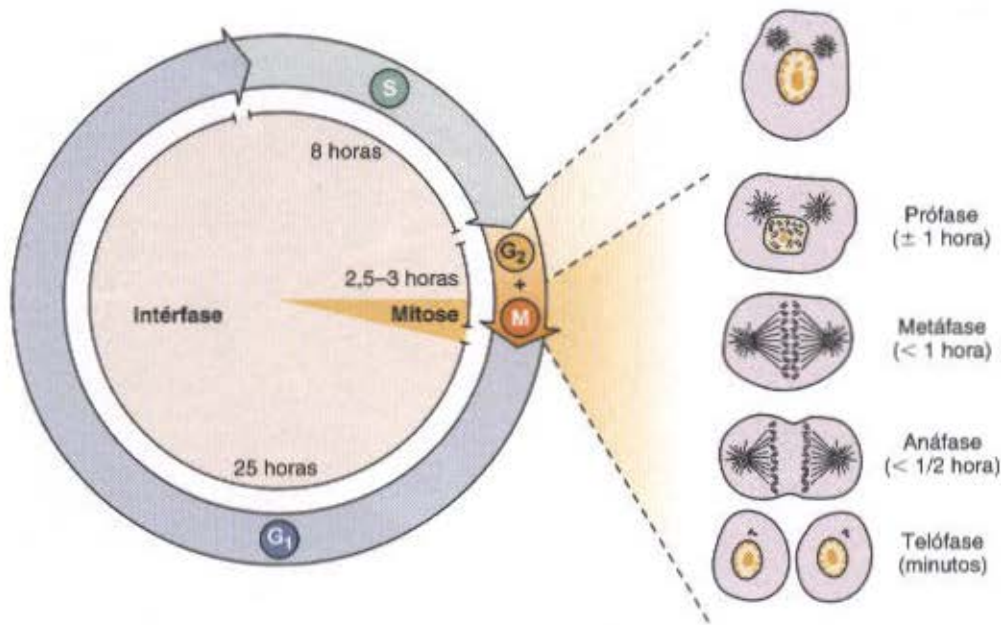



Fig. 3.20 Fases do ciclo celular. A duração da fase G_1 (pré-síntese) varia muito dependendo de diversos fatores, como a duração do total do ciclo. No tecido ósseo em formação, G_1 dura 25 horas. A fase S (síntese de DNA) dura aproximadamente 8 horas e G_2, cerca de 2,5 a 3 horas (os tempos indicados são cortesia de R.W. Young).

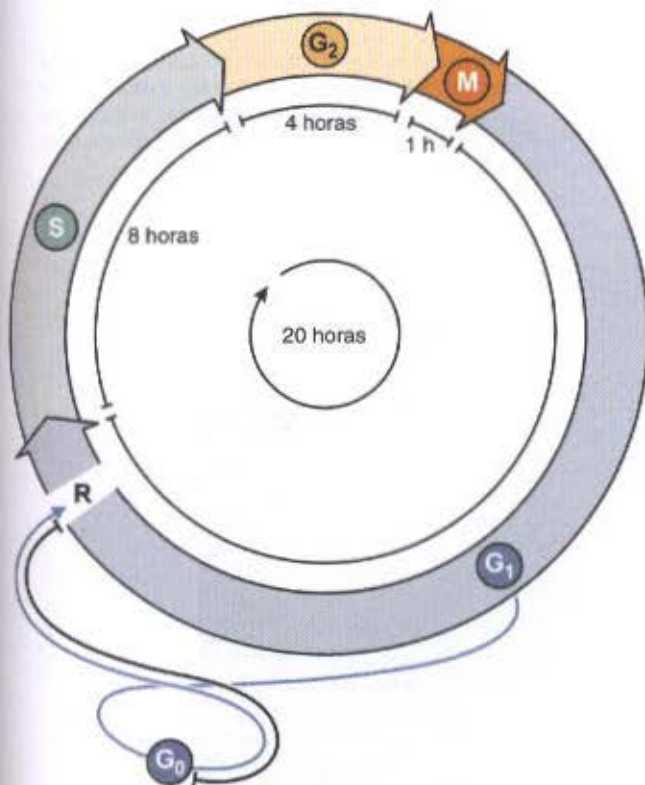



Fig. 3.21 As quatro fases do ciclo celular. Em G_1 a célula pode continuar o ciclo ou entrar numa fase de repouso, chamada fase 0 (zero). Desta fase 0, muitas células podem reentrar no ciclo ativo, porém algumas permanecem na fase zero por um tempo muito longo ou mesmo permanentemente. O ponto de restrição (R) pode impedir que células defeituosas entrem na fase S e continuem o ciclo. Na mitose (M) se originam as duas células-filhas.

Foram identificadas diversas substâncias protéicas (**fatores de crescimento**) que estimulam a multiplicação de certos tipos celulares, como o **fator neuronal de crescimento**, o **fator de crescimento epitelial** e a **eritropoetina**, que estimula a formação de hemácias.

As proliferações celulares anormais, que não obedecem aos mecanismos de controle, originam tumores. A expressão **tumor** foi inicialmente usada para designar qualquer aumento de volume localizado, independentemente de sua causa. Mas, atualmente, tumor geralmente significa **neoplasia**, isto é, uma massa de tecido originada pela proliferação celular descontrolada (neoplasma). As neoplasias podem ser **benignas ou malignas**. As benignas têm crescimento lento e permanecem localizadas. As neoplasias malignas (Fig. 3.22) crescem rapidamente e se espalham para outros tecidos e órgãos, às vezes distantes, gerando as **metástases**. Entre os extremos de benignidade e de alta malignidade há muitas neoplasias com características intermediárias. **Câncer** é o termo geralmente usado para designar as neoplasias malignas.

APOPTOSE

A multiplicação mitótica para o crescimento e renovação dos tecidos é um processo de significado fisiológico evidente. Porém o processo de **apoptose**, que é rápido e não deixa vestígios, também tem grande importância para as funções normais do organismo, como pode ser visto pelos exemplos que seguem.

APLICAÇÃO MÉDICA

A maioria dos linfócitos T produzidos no timo são capazes de atacar e destruir componentes dos tecidos do corpo e causariam grandes danos se entrassem na circulação

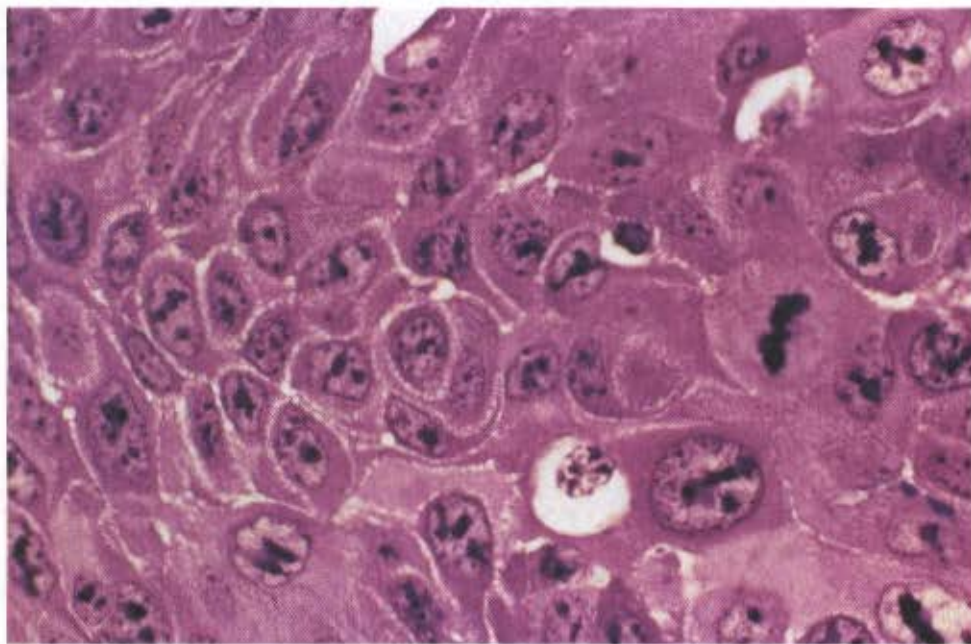



Fig. 3.22 Corte de um tumor maligno (epitelioma) originado do tecido epitelial, mostrando aumento no número de mitoses e grande diversidade no tamanho e na estrutura dos núcleos celulares. Hematoxilina-eosina. Aumento médio.

sanguínea. Porém esses linfócitos recebem sinais moleculares que ativam o programa apoptótico codificado em seus cromossomos e são destruídos por apoptose, antes de saírem do timo carregados pelo sangue circulante (ver Cap. 14). Outro exemplo são as modificações que ocorrem nas glândulas mamárias em cada ciclo menstrual. Há uma discreto crescimento dessas glândulas e as células que se formam são destruídas por apoptose. Na glândula mamária pós-lactação existe apoptose muito mais intensa, porque durante a gestação as células da glândula proliferaram, preparando a glândula para a secreção de leite. Terminada a amamentação, as células excedentes acionam o programa apoptótico (Fig. 3.23) e morrem, sem causar inflamação nas glândulas mamárias.

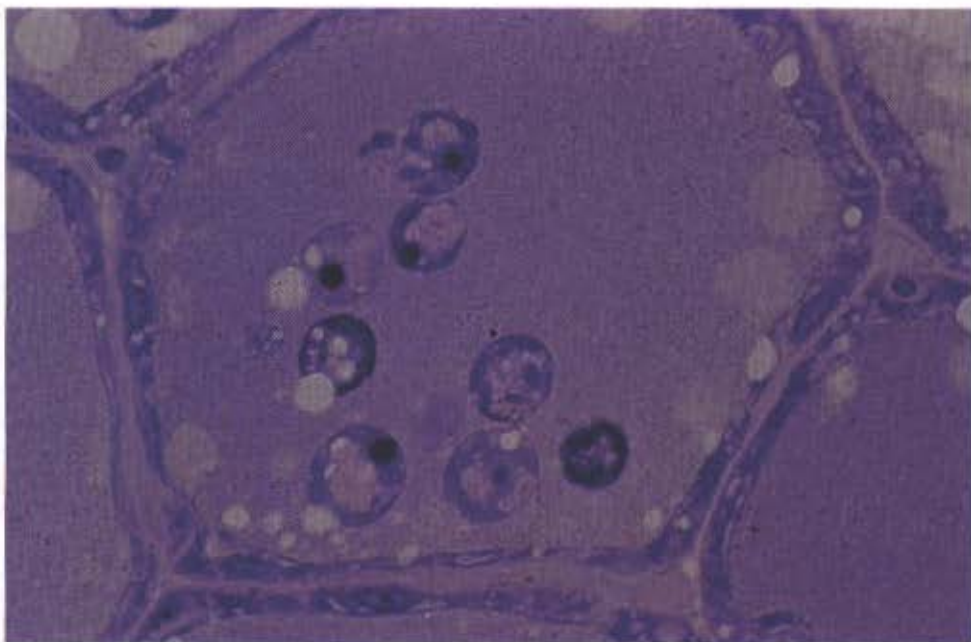



Fig. 3.23 Corte da glândula mamária de uma rata, cuja lactação foi interrompida durante cinco dias. As células secretoras estão atrofiadas (muito baixas) e muitas são vistas na luz glandular, com morfologia nuclear que indica apoptose. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

Qualquer célula pode ativar seu programa de autodestruição quando acontecem grandes modificações em seu DNA, como ocorre durante o aparecimento de um câncer. O câncer se origina do clone de uma única célula que se multiplica e vai acumulando mutações, até adquirir malignidade. Assim, para formar o clone maligno, a célula pré-cancerosa tem que, além de outros obstáculos, vencer seu programa apoptótico. Isto elas muitas vezes conseguem, desativando os genes que controlam a apoptose, mas outras vezes não conseguem, e o processo apoptótico impede que se forme o clone canceroso. Não é somente na destruição de células cancerosas que a apoptose atua como mecanismo de defesa. As células que são invadidas por vírus, que são parasitas intracelulares, também muitas vezes entram em apoptose. A presença do ácido nucléico do vírus é o fator que põe em andamento o processo apoptótico. Como os vírus só se multiplicam no meio intracelular, a morte da célula significa a destruição dos vírus que a invadiram.

A apoptose foi descoberta durante estudos sobre o desenvolvimento embrionário, onde sua importância para a formação dos órgãos é muito clara. Posteriormente, foi observado que também no adulto normal a apoptose é um fenômeno muito freqüente.

Na apoptose, a célula e seu núcleo se tornam compactos, diminuindo de tamanho. Nesta fase, a célula apoptótica é facilmente identificada no microscópio óptico, porque apresenta o núcleo com a cromatina muito condensada e corando-se fortemente (**núcleo picnótico**). Em seguida, a cromatina é cortada em pedaços por endonucleases do DNA. O microscópio eletrônico mostra que o citoplasma da célula em apoptose forma saliências que se separam da superfície celular (Fig. 3.24). Os fragmentos que se destacam dessa maneira estão envolvidos por membrana plasmática modificada e são rapidamente fagocitados pelos macrófagos (ver Cap. 5). Todavia, os fragmentos apoptóticos não induzem os macrófagos a produzir as moléculas sinalizadoras que desencadeiam a resposta inflamatória nos tecidos vizinhos.

A morte acidental de células, um processo patológico, chama-se **necrose**. Pode ser causado por microrganismos, vírus, agentes químicos e outros. As células necróticas se incham, suas organelas também aumentam de volume e, finalmente, a célula se rompe, lançando seu conteúdo no espaço extracelular. Na apoptose, ao contrário, os fragmentos celulares estão sempre envoltos por membrana plasmática. O conteúdo das células que morrem por necrose também é fagocitado pelos macrófagos, mas neste caso os macrófagos secretam moléculas que vão ativar outras células de defesa, que promovem a inflamação. Por isso, a necrose, processo patológico, é seguida de inflamação, o que não acontece na apoptose.

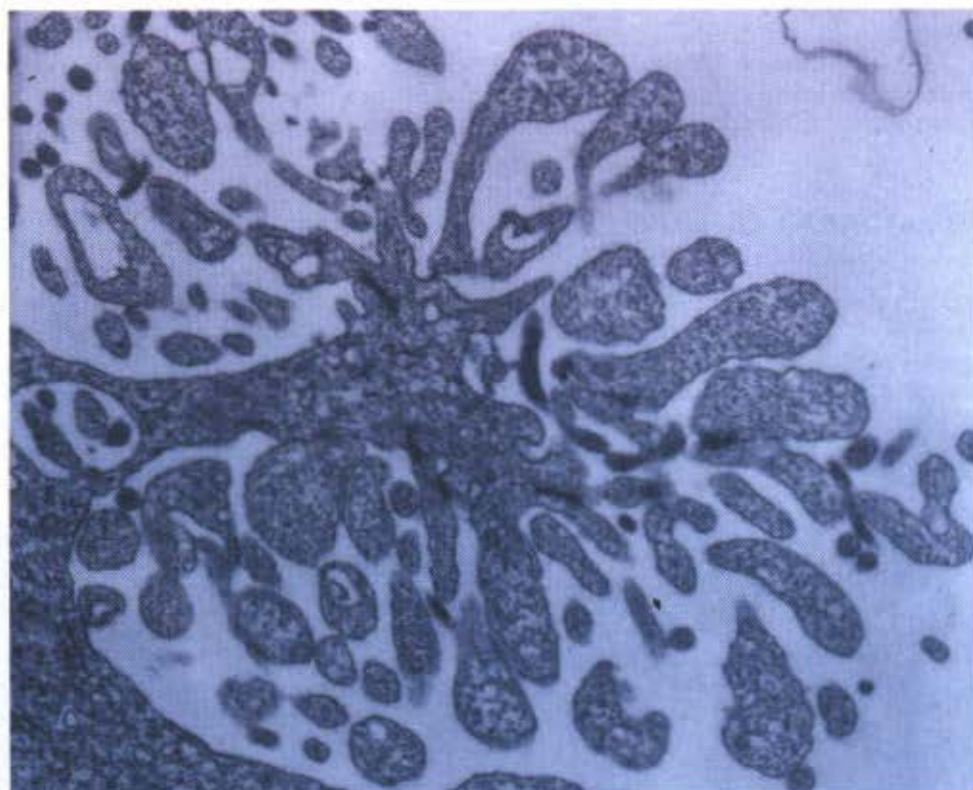



Fig. 3.24 Micrografia eletrônica de parte de uma célula em apoptose, mostrando a fragmentação do citoplasma em bolhas que conservam a membrana plasmática. Esses fragmentos (bolhas) são fagocitados principalmente pelos macrófagos, sem desencadear um processo inflamatório. Na apoptose não ocorre liberação do conteúdo celular para o espaço extracelular.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B et al.: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland, 2002.
Barrit GJ: *Communication within Animal Cells*. Oxford Univ. Press, 1992.
Cox TM, Sinclair J: *Molecular Biology in Medicine*. Blackwell, 1997.
De Duve C: *A Guided Tour of the Living Cell*. Freeman, 1984.
Doye V, Hurt E: From nucleoporin to nuclear pore complexes. *Curr Opin Cell Biol* 1997;**9**:401.
Duke RC, Ojcius DM, Young JDE: Cell Suicide in Health and Disease. *Sci Am* (December) 1996;**275**:48.
Fawcett D: *The Cell*, 2nd ed. Saunders, 1981.
Goodman SR: *Medical Cell Biology*. Lippincott, 1994.
Kornberg RD, Klug A: The nucleosome. *Sci Am* (Feb) 1981;**244**:52.
Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.
Lloyd D, Poole PK, Edwards SW: *The Cell Division Cycle*. Academic Press, 1982.
Mélèse T, Xue Z: The nucleolus: an organelle formed by the act of building a ribosome. *Curr Opin Cell Bio* 1995;**7**:319.
Ross DW: *Introduction to Molecular Medicine*, 2nd ed. Springer-Verlag, 1996.
Trent RJ: *Molecular Medicine. An Introductory Text for Students*. Churchill Livingstone, 1993.
Watson JD et al: *Recombinant DNA*, 2nd ed. Scientific American Books, 1992.
Wolfe SL: *Molecular and Cellular Biology*. Wadsworth, 1993.

4

Tecido Epitelial

Apesar da sua grande complexidade, o organismo humano é constituído por apenas **quatro tipos básicos de tecidos**: o epitelial, o conjuntivo, o muscular e o nervoso. Estes tecidos, que são formados por células e moléculas da matriz extracelular, não existem como unidades isoladas, mas associados uns aos outros em proporções variáveis, formando os diferentes órgãos e sistemas do corpo. As características principais desses tipos básicos de tecidos são mostradas na Tabela 4.1. Também têm grande importância funcional as células livres presentes nos fluidos do corpo, tais como o sangue e a linfa.

O tecido conjuntivo é caracterizado por uma grande quantidade de material extracelular que é produzido por suas próprias células; o tecido muscular se constitui de células alongadas dotadas da função especializada de contração; o tecido nervoso se compõe de células com longos prolongamentos emitidos pelo corpo celular que têm as funções especializadas de receber, gerar e transmitir impulsos nervosos. A maioria dos órgãos pode ser dividida em dois componentes: o **parênquima**, composto pelas células responsáveis pelas principais funções típicas do órgão, e o **estroma**, que é o tecido de sustentação. Com exceção do cérebro e da medula espinhal, o estroma é constituído de tecido conjuntivo.

Os epitélios são constituídos por células poliédricas justapostas, entre as quais há pouca substância extracelular. As células epiteliais geralmente aderem firmemente umas às outras por meio de junções intercelulares. Esta característica permite que essas células se organizem como folhetos que revestem a superfície externa e as cavidades do corpo ou que se organizem em unidades secretoras.

Desta maneira, as **principais funções dos epitélios** são o revestimento de superfícies (por exemplo, na pele), absorção de moléculas (por exemplo, nos intestinos), secreção (nas glândulas), percepção de estímulos (por exemplo, o neuroepitélio olfatório e o gustativo) e contração (exercida pelas células mioepiteliais). Pelo fato de as células epiteliais revestirem todas as superfícies externas e internas, tudo o que entra ou deixa o corpo deve atravessar um folheto epitelial.

AS FORMAS E AS CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS EPITELIAIS

A forma das células epiteliais varia muito, desde células colunares altas até células pavimentosas – achatadas como ladrilhos –, com todas as formas intermediárias entre estas duas. A sua forma poliédrica deve-se ao fato das células serem justapostas formando folhetos ou aglomerados tridimensionais. Um fenômeno semelhante seria observa-

Tabela 4.1 Características principais dos quatro tipos básicos de tecidos

Tecido	Células	Matriz Extracelular	Funções Principais
Nervoso	Longos prolongamentos	Nenhuma	Transmissão de impulsos nervosos
Epitelial	Células poliédricas justapostas	Pequena quantidade	Revestimento da superfície ou de cavidades do corpo, secreção
Muscular	Células alongadas contráteis	Quantidade moderada	Movimento
Conjuntivo	Vários tipos de células fixas e migratórias	Abundante	Apoio e proteção

do se balões de borracha inflados fossem comprimidos em um espaço limitado.

O núcleo dos vários tipos de células epiteliais tem forma característica, variando de esférico até alongado ou elíptico. A forma dos núcleos geralmente acompanha a forma das células; assim, células cubóides costumam ter núcleos esféricos e células pavimentosas têm núcleos achatados. Nos núcleos alongados, o maior eixo do núcleo é sempre paralelo ao eixo principal da célula. Como geralmente não se podem distinguir os limites entre as células epiteliais por meio de microscopia de luz, a forma dos seus núcleos dá, indiretamente, uma idéia bastante precisa sobre a forma das células. A forma dos núcleos também é de grande utilidade para se determinar se as células epiteliais estão organizadas em camadas, um critério morfológico fundamental para classificar os epitélios.

Praticamente todas as células epiteliais estão apoiadas sobre um tecido conjuntivo. No caso dos epitélios que revestem as cavidades de órgãos ocos (principalmente no aparelho digestivo, respiratório e urinário), esta camada de tecido conjuntivo recebe o nome de **lâmina própria**. A porção da célula epitelial voltada para o tecido conjuntivo é denominada **porção basal** ou **pólo basal**, enquanto a extremidade oposta, geralmente voltada para uma cavidade ou espaço, é denominada **porção apical** ou **pólo apical**; a superfície desta última região é chamada **superfície livre**. As superfícies de células epiteliais que confrontam células vizinhas são denominadas **paredes laterais**.

Lâminas Basais e Membranas Basais

Na superfície de contato entre as células epiteliais e o tecido conjuntivo subjacente há uma estrutura chamada **lâmina basal**. Esta estrutura só é visível com o microscópio eletrônico, aparecendo como uma camada elétron-densa que mede 20–100 nm de espessura, formada por uma delicada rede de delgadas fibrilas (**lâmina densa**). As lâminas basais podem ainda apresentar camadas elétron-lucentes em um ou em ambos os lados da lâmina densa, chamadas de **lâminas lúcidas**. Os componentes principais das lâminas basais são **colágeno tipo IV**, as glicoproteínas **laminina** e **entactina** e **proteoglicanas** (por exemplo, perlecan, uma proteoglicana de heparan sulfato). A composição molecular precisa desses componentes varia nos diversos tecidos e mesmo dentro de um tecido. A lâmina basal se prende ao tecido conjuntivo por meio de fibrilas de ancoragem constituídas por colágeno tipo VII (Figs. 4.1 e 4.2).

Lâminas basais existem não só em tecidos epiteliais, mas também onde outros tipos de células entram em contato com tecido conjuntivo. Ao redor de células musculares, células adiposas e células de Schwann a lâmina basal forma uma barreira que limita ou controla a troca de macromoléculas entre essas células e o tecido conjuntivo. Lâminas basais existem também entre camadas epiteliais adjacentes ou muito próximas, como nos alvéolos pulmonares e nos glomérulos renais (Fig. 4.2A). Nesses casos, a lâmina basal é mais espessa, pois resulta da fusão das lâminas basais de cada uma das camadas de células epiteliais.

Os componentes das lâminas basais são secretados pelas células epiteliais, musculares, adiposas e de Schwann. Em alguns casos, fibras reticulares (produzidas por células do tecido conjuntivo) estão intimamente associadas à lâmina basal, constituindo a **lâmina reticular** (Figs. 4.1B e 4.2B).

As lâminas basais têm muitas funções. Além de um papel estrutural e na filtração de moléculas, elas também podem: influenciar a polaridade das células; regular a proliferação e a diferenciação celular, ligando-se com fatores

A

B

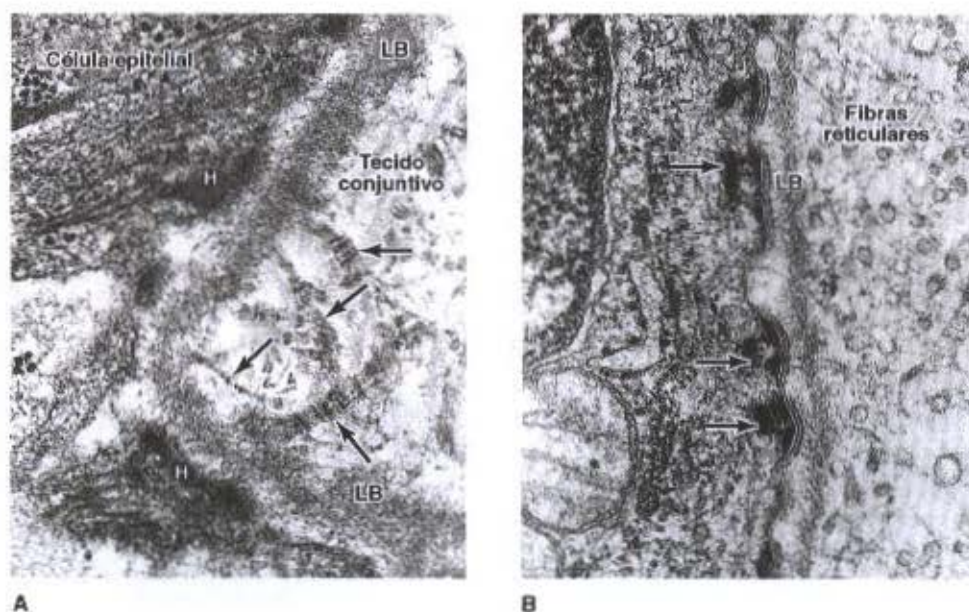



Fig. 4.1 A: Elétron-micrografia de pele humana que mostra hemidesmossomos (H) na junção entre o tecido epitelial e o tecido conjuntivo. Fibrilas de ancoragem (setas), com bandeamento característico, aparentemente se inserem na lâmina basal (LB). 54.000 ×. (Cortesia de FM Guerra Rodrigo.) **B:** Corte de pele que mostra a lâmina basal (LB) e hemidesmossomos (setas). Este é um exemplo típico de uma membrana basal, formada pela associação de uma lâmina basal com uma lâmina reticular contendo fibras reticulares. 80.000 ×.

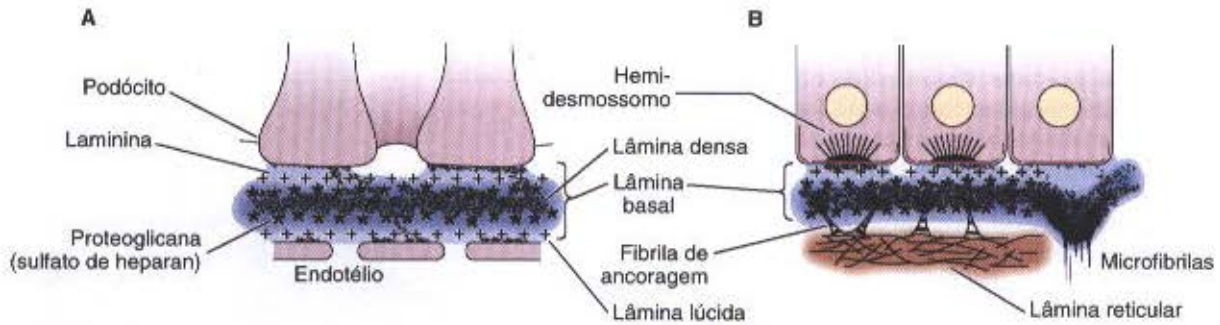



Fig. 4.2 Dois tipos de membranas basais. **A:** A espessura deste tipo resulta da fusão de duas lâminas basais produzidas por uma camada de células epiteliais e uma camada de células endoteliais, como ocorre no glomérulo renal (mostrado nesta figura) e nos alvéolos pulmonares. Consiste em uma espessa lâmina densa central ladeada em cada uma de suas faces por uma lâmina lúcida (lâmina rara). **B:** O tipo mais comum de membrana basal que prende epitélios ao tecido conjuntivo é formado pela associação de uma lâmina basal e uma lâmina reticular. Note a presença de fibrilas de ancoragem formadas por colágeno de tipo VII, que prendem a lâmina basal ao colágeno subjacente.

de crescimento; influir no metabolismo celular; organizar as proteínas nas membranas plasmáticas de células adjacentes, afetando a transdução de sinais através destas membranas; servir como caminho e suporte para migração de células. A lâmina basal parece conter informações necessárias para algumas interações célula-célula, como a reinervação de células musculares desnervadas; neste caso a presença da lâmina basal ao redor das células musculares é necessária para o estabelecimento de novas junções neuromusculares.

O nome **membrana basal** é usado para denominar uma camada situada abaixo de epitélios, visível ao microscópio de luz e que se cora pela técnica de ácido periódico–Schiff (PAS). A Fig. 4.3 mostra membranas basais presentes em um glomérulo renal. A membrana basal é geralmente formada pela fusão de duas lâminas basais (Fig. 4.2A) ou de uma lâmina basal e uma lâmina reticular (Fig. 4.2B), e por esta razão é mais espessa que uma lâmina basal isolada. Nem todos os investigadores concordam com o uso dos termos membrana basal e lâmina basal, e ambos são às vezes usados indiscriminadamente, causando bastante confusão. Neste livro, "lâmina basal" é usado para indicar a lâmina densa e a presença eventual de uma lâmina rara, estruturas vistas com o microscópio eletrônico. "Membrana basal" é usado neste livro para indicar as estruturas mais espessas vistas com o microscópio de luz.

Junções Intercelulares

Várias estruturas associadas à membrana plasmática contribuem para a coesão e a comunicação entre as células. Elas estão presentes na maioria dos tecidos mas são muito abundantes em epitélios e por isso serão descritas neste capítulo. As células epiteliais apresentam uma intensa adesão mútua e, para separá-las, são necessárias forças mecânicas relativamente grandes. Essa coesão varia com o tipo epitelial, mas é especialmente desenvolvida nos epitélios sujeitos a fortes trações e pressões, como no caso da pele. A adesão entre células é em parte devida à ação coesiva dos membros de uma família de glicoproteínas transmembrana chamadas caderinas. As caderinas perdem a sua capacidade de promover adesividade na ausência de Ca^{2+}.

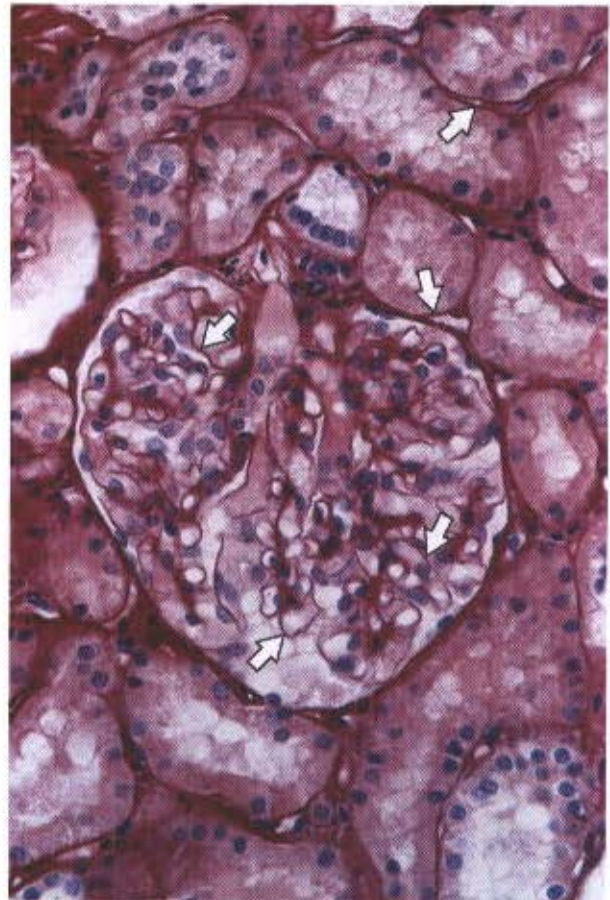



Fig. 4.3 Corte de rim mostrando as membranas basais em um glomérulo e em túbulos renais (setas). Nos glomérulos a membrana basal, além de ter uma função de suporte, tem um papel importante na filtração do plasma. Picro-sírius-hematoxilina. Aumento médio.

Além dos efeitos coesivos dessas macromoléculas intercelulares, as membranas laterais de muitos tipos de células epiteliais exibem várias especializações que constituem as **junções intercelulares**. Os vários tipos de junções servem não só como locais de **adesão**, mas eventualmente

também como **vedantes** – prevenindo o fluxo de materiais pelo espaço intercelular – e ainda podem oferecer canais para a **comunicação** entre células adjacentes. Portanto, do ponto de vista funcional, as junções podem ser classificadas como **junções de adesão** (zônulas de adesão, hemidesmossomos e desmossomos), **junções impermeáveis** (zônulas de oclusão) e **junções de comunicação** (junções comunicantes ou junções *gap*). Em muitos epitélios várias junções estão presentes em uma seqüência constante do ápice para a base da célula.

As **junções estreitas** ou **zônulas de oclusão** costumam ser as junções mais apicais desta seqüência. O termo "zônula" indica que a junção forma uma faixa ou cinturão que circunda a célula completamente e "oclusão" se refere à fusão das membranas que ocorre nessas junções, vedando o espaço intercelular. Ao microscópio eletrônico de transmissão pode-se ver a fusão dos folhetos externos de membranas adjacentes, formando nesses locais estruturas pentalaminares. Vários desses locais de fusão podem ser observados entre células vizinhas, dependendo do tipo e localização do epitélio (Figs. 4.4 e 4.5). Quando se examinam ao microscópio eletrônico tecidos tratados pela técnica de criofratura (Fig. 4.6), observam-se linhas salientes e depressões em forma de sulcos dispostos em uma rede, correspondentes aos pontos de fusão vistos em cortes convencionais de microscopia eletrônica. O número de linhas e sulcos (isto é, pontos de fusão) tem uma grande correlação com a permeabilidade do epitélio. Epitélios com um ou poucos locais de fusão (por exemplo, nos túbulos proximais do rim) são mais permeáveis à água e aos solutos que epitélios com numerosos locais de fusão (por exemplo, a bexiga urinária). Assim, a função principal da junção estreita é promover uma vedação que impede o movimento de materiais entre células epiteliais (chamado de via paracelular), tanto do ápice para a base como da base para o ápice (ver Fig. 4.25). Deste modo, as zônulas de oclusão participam da formação de compartimentos funcionais delimitados por folhetos de células epiteliais.

Fig. 4.4 Principais estruturas que participam da coesão entre células epiteliais. O desenho mostra três células do epitélio intestinal. O conteúdo da célula central foi esvaziado para mostrar a superfície interna de sua membrana. A zônula de oclusão e a zônula de adesão formam faixas contínuas em torno do ápice da célula, enquanto desmossomos e junções comunicantes se distribuem como placas isoladas. Linhas salientes formam a zônula de oclusão e são locais onde os folhetos externos das membranas plasmáticas de células vizinhas se fundem. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Krstic´ RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

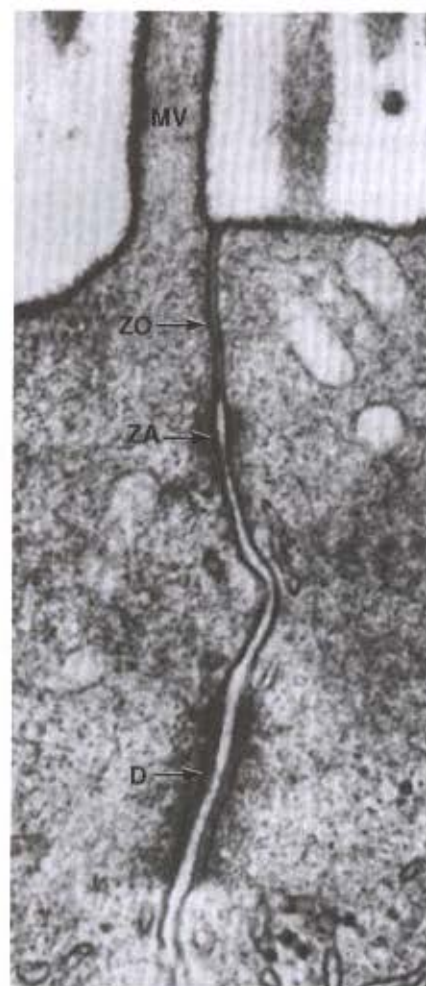



Fig. 4.5 Elétron-micrografia de uma secção de células do revestimento epitelial do intestino grosso mostrando um complexo juncional com sua zônula de oclusão (ZO) e zônula de adesão (ZA), além de um desmossomo (D). Um microvilo (MV) é visível na superfície apical da célula. 80.000 ×.

Em muitos epitélios o tipo seguinte de junção encontrado na seqüência ápico-basal é a **zônula de adesão** (Figs. 4.4 e 4.5). Esta junção circunda toda a célula e contribui para a aderência entre células vizinhas. Uma característica importante desta junção é a inserção de numerosos filamentos de actina em placas de material elétron-denso presentes no citoplasma subjacente à membrana da junção. Os filamentos fazem parte da **trama terminal**, uma rede de filamen-

tos de actina, filamentos intermediários e espectrina existente no citoplasma apical de muitas células epiteliais.

A este conjunto de zônula de oclusão e zônula de adesão que circunda toda a parede lateral da região apical de muitos tipos de células epiteliais se dá o nome de **complexo unitivo**.

Junções comunicantes (junções *gap*) podem existir praticamente em qualquer local das membranas laterais das células epiteliais. Estas junções são também encontradas em quase todos os tecidos de mamíferos, sendo o músculo esquelético uma exceção notável. Ao microscópio eletrônico estas junções se caracterizam pela grande proximidade (2 nm) das membranas de células adjacentes (Fig. 4.7A e C). Por meio de criofratura observa-se que estas junções são formadas por porções de membrana plasmática em forma de placas, onde há agregados de partículas intramembranosas (Fig. 4.7B).

As proteínas da junção comunicante, chamadas **conexinas**, organizam-se em hexâmeros em torno de um poro hidrófilo de aproximadamente 1,5 nm de diâmetro. Este conjunto, chamado **conexon**, é a unidade estrutural da junção, formada por dezenas ou centenas dessas estruturas. Conexons de uma célula se alinham com conexons de células vizinhas de modo a formar canais hidrófilos entre as duas células (Fig. 4.7A). Estudos de clonagem de moléculas demonstraram que as conexinas são uma família de várias proteínas com distribuição diferente nas várias células e que formam canais com propriedades fisiológicas distintas. As junções comunicantes permitem o intercâmbio de moléculas com massa molecular de até 1.500 Da. Moléculas de sinalização como AMP e GMP cíclicos, íons e alguns hormônios podem atravessar essas junções fazendo com que as células de muitos tecidos trabalhem de uma maneira coordenada em lugar de agirem como unidades independentes. Um exemplo típico é o das células do músculo cardíaco, onde junções comunicantes são grandemente responsáveis pelo ritmo coordenado do coração.

Junções comunicantes se formam rapidamente entre células que foram previamente isoladas. Inibidores metabólicos, especialmente aqueles que bloqueiam a fosforilação oxidativa, inibem a formação de junções ou desfazem junções já existentes.

O último tipo de junção é o **desmossomo** ou **mácula de adesão** (Figs. 4.4 e 4.5). O desmossomo é uma estrutura complexa, em forma de disco, presente na superfície de uma célula, e que é sobreposta a uma estrutura idêntica presente na superfície da célula adjacente. As membranas celulares nesta região são retas, paralelas e geralmente separadas por uma distância um pouco maior (cerca de 30 nm) que os habituais 20 nm. No lado citoplasmático da membrana de cada uma das células, e separada da membrana por um estreito espaço, há uma placa circular chamada **placa de ancoragem**, composta de pelo menos 12 proteínas. Em células epiteliais, filamentos intermediários de queratina se inserem na placa de ancoragem ou então formam alças que retornam ao citoplasma. Pelo fato dos filamentos intermediários do citoesqueleto serem muito fortes, os desmossomos promovem uma adesão bastante

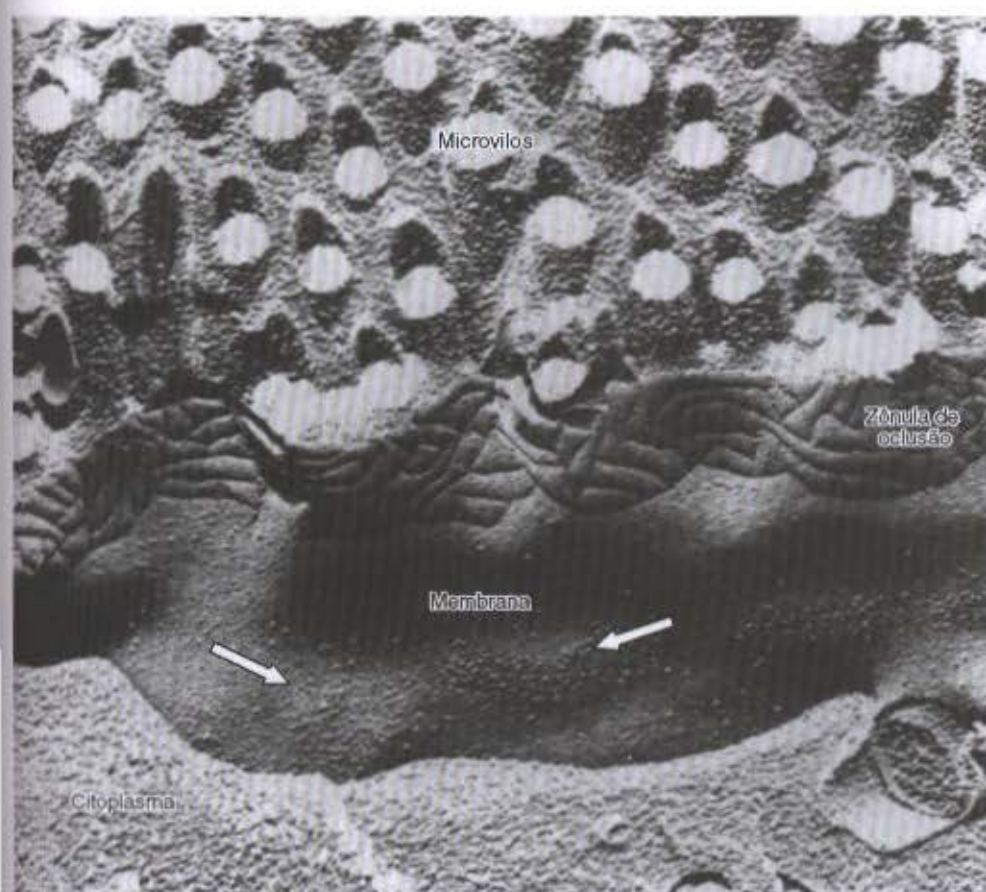



Fig. 4.6 Elétron-micrografia de uma célula epitelial do intestino delgado submetida a criofratura. Na porção superior da figura, observam-se microvilos fraturados transversalmente, enquanto na porção inferior a fratura cruza o citoplasma da célula. Entre estas duas porções a fratura correu ao longo da membrana lateral da célula na qual podem ser vistas partículas intramembranosas (setas) e sulcos que correspondem aos pontos de fusão de membranas na zônula de oclusão. 100.000 ×. (Cortesia de P Pinto da Silva.)

firme entre as células. Em células não-epiteliais os filamentos intermediários ancorados em desmossomos não são constituídos de queratina mas de outras proteínas, como desmina ou vimentina. Proteínas da família da caderina participam da adesão provida por desmossomos. Esta adesividade pode ser abolida *in vitro* pela remoção de Ca^{+2} do meio.

Hemidesmossomos podem ser encontrados na região de contato entre alguns tipos de células epiteliais e sua lâmina basal. Estas junções têm a estrutura de meio desmossomo e prendem a célula epitelial à lâmina basal (Fig. 4.1B). No entanto, nos desmossomos as placas de ancoragem contêm principalmente caderinas, enquanto nos hemidesmossomos as placas contêm integrinas, uma família de proteínas transmembrana que podem agir como receptores para macromoléculas da matriz extracelular, tais como laminina e colágeno tipo IV.

ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE LIVRE DAS CÉLULAS EPITELIAIS

A superfície livre de algumas células epiteliais possui modificações com a função de aumentar sua superfície ou mover partículas.

Microvilos

Quando observadas ao microscópio eletrônico, a maioria das células dos vários tecidos mostra pequenas projeções do citoplasma. Essas projeções, de número muito variado,

A

B

C

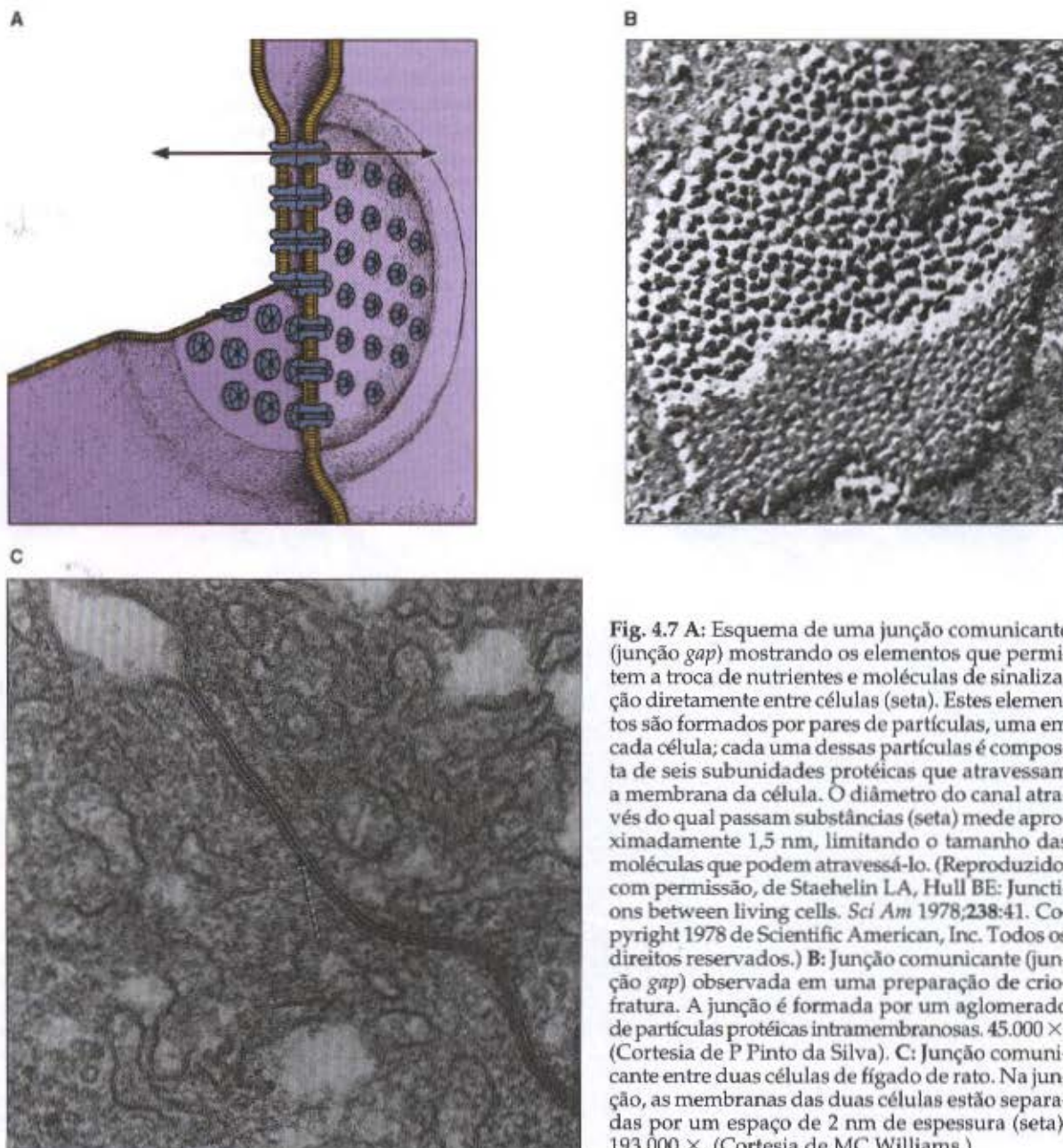



Fig. 4.7 A: Esquema de uma junção comunicante (junção *gap*) mostrando os elementos que permitem a troca de nutrientes e moléculas de sinalização diretamente entre células (seta). Estes elementos são formados por pares de partículas, uma em cada célula; cada uma dessas partículas é composta de seis subunidades protéicas que atravessam a membrana da célula. O diâmetro do canal através do qual passam substâncias (seta) mede aproximadamente 1,5 nm, limitando o tamanho das moléculas que podem atravessá-lo. (Reproduzido, com permissão, de Staehelin LA, Hull BE: Junctions between living cells. *Sci Am* 1978;**238**:41. Copyright 1978 de Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.) **B:** Junção comunicante (junção *gap*) observada em uma preparação de criofratura. A junção é formada por um aglomerado de partículas protéicas intramembranosas. 45.000 ×. (Cortesia de P Pinto da Silva). **C:** Junção comunicante entre duas células de fígado de rato. Na junção, as membranas das duas células estão separadas por um espaço de 2 nm de espessura (seta). 193.000 ×. (Cortesia de MC Williams.)

podem ser expansões curtas ou longas em forma de dedos, ou pregas de trajeto sinuoso. As células que exercem intensa absorção, como as do epitélio de revestimento do intestino delgado e dos túbulos proximais dos rins, possuem centenas de microvilos (Figs. 4.8 e 4.10). Cada microvilo mede aproximadamente 1 μm de altura e 0,08 μm de espessura. Nestas células absortivas o glicocálix é mais espesso que na maioria das células e o conjunto de glicocálix e microvilos é visto facilmente ao microscópio de luz, sendo chamado de **borda em escova** ou **borda estriada**.

No interior dos microvilos há grupos de filamentos de actina (Fig. 4.9) que, por meio de várias outras proteínas, mantêm ligações cruzadas entre si e ligações com a membrana plasmática do microvilo.

Estereocílios

Estereocílios são prolongamentos longos e imóveis de células do epidídimo e do ducto deferente que na verdade são microvilos longos e ramificados e que, portanto, não devem ser confundidos com os verdadeiros cílios. Os estereocílios aumentam a área de superfície da célula, facilitando o movimento de moléculas para dentro e para fora da célula.

Cílios e Flagelos

Os cílios são prolongamentos longos e dotados de motilidade, presentes na superfície de algumas células epiteliais. Eles medem de 5 a 10 μm de comprimento por 0,2 μm de diâmetro. Os cílios são envolvidos pela membrana plasmática e contêm dois microtúbulos centrais, cercados por nove pares de microtúbulos periféricos. Os dois microtúbulos dos pares periféricos são unidos entre si (Fig. 4.10).

Os cílios estão inseridos em **corpúsculos basais** que são estruturas elétron-densas situadas no ápice das células, logo abaixo da membrana (Fig. 4.10). A estrutura dos corpos basais é análoga à dos centríolos (ver Cap. 2).

Em organismos vivos, os cílios exibem um rápido movimento de vaivém. O movimento ciliar de um conjunto de células de um epitélio é freqüentemente coordenado para permitir que uma corrente de fluido ou de partículas seja impelida em uma direção ao longo da superfície do epitélio. ATP é a fonte de energia para o movimento ciliar. Calcula-se que uma célula ciliada da traquéia possua aproximadamente 250 cílios.

A estrutura dos flagelos, que no corpo humano estão presentes somente em espermatozóides, é semelhante à dos cílios, porém os flagelos são mais longos e limitados a um por célula.

TIPOS DE EPITÉLIOS

Os epitélios são divididos em dois grupos principais, de acordo com sua estrutura e função: **epitélios de revestimento** e **epitélios glandulares**. Esta divisão é arbitrária, pois há epitélios de revestimento nos quais todas as células secretam (por exemplo, o epitélio da cavidade do estômago), ou em que há algumas células glandulares espalhadas entre as células de revestimento (por exemplo, células mucosas no intestino delgado ou traquéia).

Epitélios de Revestimento

Nos epitélios de revestimento as células são organizadas em camadas que cobrem a superfície externa do corpo ou revestem as cavidades do corpo. Eles podem ser classifi-

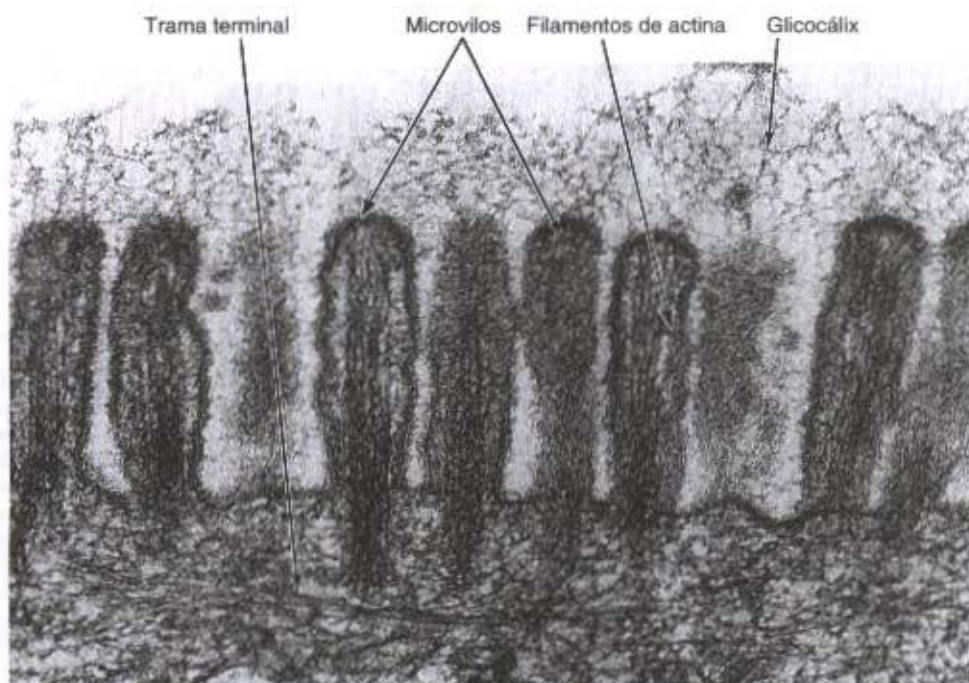



Fig. 4.8 Elétron-micrografia da região apical de uma célula epitelial do intestino. Note a trama terminal, composta principalmente de uma rede de filamentos de actina. Observam-se também filamentos de actina que percorrem o interior dos microvilos. Uma espessa capa extracelular (glicocálix) está presa à membrana dos microvilos. 45.000 ×.

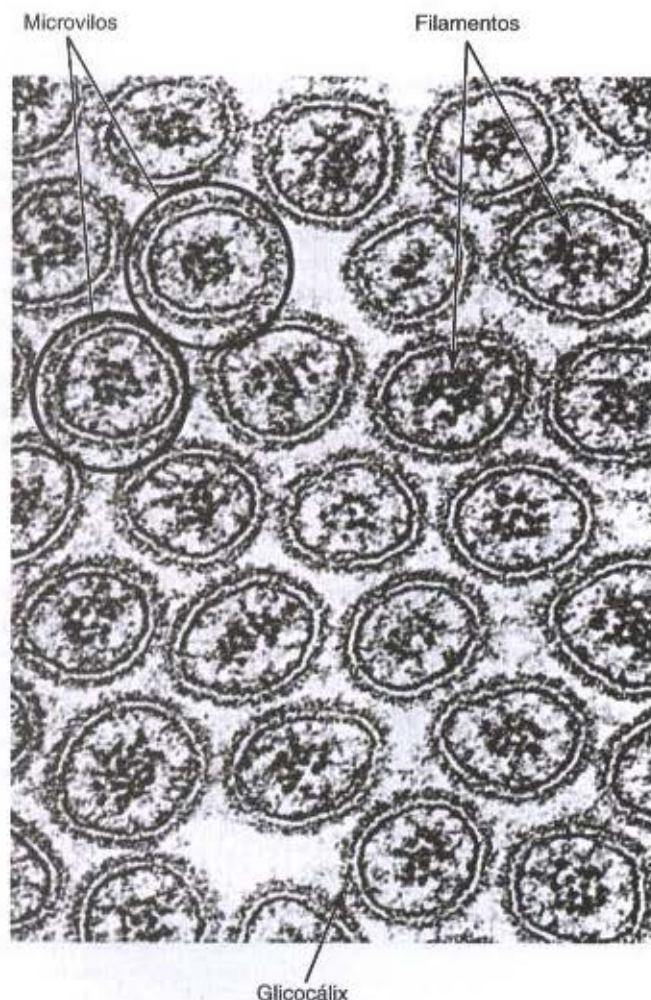



Fig. 4.9 Elétron-micrografia de microvilos de uma célula do epitélio intestinal, seccionados transversalmente. No seu interior há filamentos de actina cortados transversalmente. Observam-se também as membranas dos microvilos, cobertas por camada de glicocálix. 100.000 ×.

cados de acordo com o número de camadas de células e conforme as características morfológicas das células na camada superficial (Tabela 4.2). Os **epitélios simples** (Fig. 4.11) contêm só uma camada de células e os **epitélios estratificados** contêm mais de uma camada (Fig. 4.12).

De acordo com a forma das suas células, o epitélio simples pode ser **pavimentoso, cúbico** ou **prismático** (Figs. 4.13 a 4.16). O epitélio prismático também é denominado **colunar** ou **cilíndrico**. O endotélio, que reveste os vasos sanguíneos e linfáticos, e o mesotélio, que reveste cavidades do corpo, como a cavidade pleural e peritoneal, e também recobre as vísceras, são exemplos de epitélios pavimentosos simples (Figs. 4.13 e 4.14). Um exemplo de epitélio cúbico é o epitélio que reveste externamente o ovário, e um exemplo de epitélio prismático é o revestimento do intestino delgado.

O epitélio estratificado é classificado em **pavimentoso, cúbico, prismático** ou **de transição**, de acordo com a forma das células de sua camada mais superficial (Figs. 4.17 a 4.19). O epitélio pseudo-estratificado constitui um grupo separado, discutido mais adiante.

O **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado (Fig. 4.17)** reveste cavidades úmidas (por exemplo, boca, esôfago, vagina), ao contrário da pele, cuja superfície é seca e revestida por um **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado**. As células de ambos os

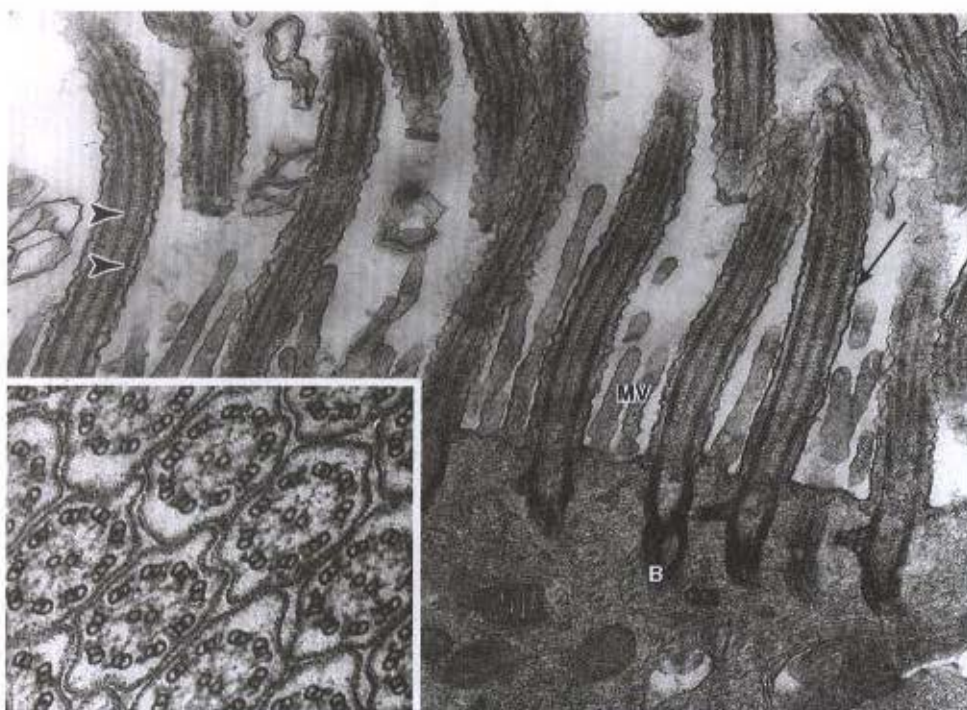



Fig. 4.10 Elétron-micrografia da porção apical de uma célula epitelial ciliada. Cílios aparecem seccionados longitudinalmente. As pontas de setas indicam um microtúbulo central e um periférico do axonema. A seta indica a membrana plasmática que envolve o cílio. Cada cílio se origina de um corpúsculo basal (B). 59.000 ×. **Inserto:** Cílios seccionados transversalmente. O padrão 9 + 2 dos microtúbulos de cada cílio é bastante evidente. 80.000 ×. (Reproduzido, com permissão, de Junqueira LCU, Salles LMM: *Estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

Tabela 4.2 Tipos mais comuns de epitélios de revestimento

Número de Camadas de Células	Forma das Células	Exemplos de Localização	Função Principal
Simples (uma camada)	Pavimentoso	Revestimento de vasos (endotélio); revestimento das cavidades pericárdica, pleural, peritoneal (mesotélio).	Facilita o movimento das vísceras (mesotélio); transporte ativo por pinocitose (mesotélio e endotélio); secreção de moléculas biologicamente ativas (mesotélio).
	Cúbico	Revestimento externo do ovário, ductos de glândulas, folículos tireoidianos.	Revestimento, secreção.
	Prismático ou colunar	Revestimento do intestino, vesícula biliar.	Proteção, lubrificação, absorção, secreção.
Pseudo-estratificado (camadas de células com núcleos em diferentes alturas; nem todas as células alcançam a superfície mas todas se apóiam na lâmina basal)		Revestimento da traquéia, brônquios, cavidade nasal.	Proteção, secreção, transporte mediado por cílios de partículas aderidas ao muco nas passagens aéreas.
Estratificado (duas ou mais camadas)	Pavimentoso queratinizado (seco)	Epiderme.	Proteção, previne perda de água.
	Pavimentoso não queratinizado (úmido)	Boca, esôfago, vagina, canal anal.	Proteção, secreção, previne perda de água.
	Cúbico	Glândulas sudoríparas, folículos ovarianos em crescimento.	Proteção, secreção.
	Transição	Bexiga, ureteres, cálices renais.	Proteção, distensibilidade.
	Prismático ou colunar	Conjuntiva.	Proteção.

epitélios formam várias camadas, sendo que as células mais próximas ao tecido conjuntivo (chamadas células basais) são geralmente cúbicas ou prismáticas. À medida que as células ocupam posições mais afastadas do tecido conjuntivo, sua forma fica irregular até que, na superfície, elas se tornam achatadas como azulejos. No epitélio não queratinizado as células superficiais achatadas retêm os núcleos e boa parte das organelas, enquanto no epitélio queratinizado essas células são mortas, perdem suas organelas e seu citoplasma é ocupado por grande quantidade de filamentos intermediários de citoqueratina. Ver no Cap. 18 informações mais detalhadas sobre o epitélio que reveste a pele.

O **epitélio estratificado prismático** é raro; só está presente em poucas áreas do corpo humano, como na conjuntiva ocular e nos grandes ductos excretores de glândulas salivares.

O **epitélio de transição**, que reveste a bexiga urinária, o ureter e a parte superior da uretra, é um epitélio estratificado cuja camada mais superficial é formada por células globosas, nem pavimentosas nem prismáticas (Figs. 4.18 e 4.19). A forma destas células muda de acordo com o grau de distensão da bexiga, podendo as células ficar achatadas quando a bexiga estiver cheia. Este tipo de epitélio é discutido em detalhes no Cap. 19.

O **epitélio pseudo-estratificado** é assim chamado porque, embora seja formado por apenas uma camada de células, os núcleos parecem estar em várias camadas. Todas as suas células estão apoiadas na lâmina basal mas nem todas alcançam a superfície do epitélio, fazendo com que a posição dos núcleos seja variável. O exemplo mais bem conhecido deste tecido é o epitélio pseudo-estratificado prismático ciliado que reveste as passagens respiratórias (Fig. 4.12). Ao exame de cortes histológicos este epitélio pode ser confundido com um epitélio prismático simples ou prismático estratificado, porque os cortes nem sempre são totalmente perpendiculares à superfície do epitélio. Nos cortes histológicos, o epitélio prismático simples mostra em vários locais a existência de somente uma camada de núcleos, e o epitélio prismático estratificado mostra em vários locais a existência de mais de uma camada de núcleos. No entanto, o epitélio pseudo-estratificado nunca mostra mais que uma camada de núcleos, apenas núcleos em diversas posições.

Dois outros tipos de epitélios merecem uma breve menção. As **células neuroepiteliais** são células de origem epi-

Fig. 4.11 A: Epitélio simples pavimentoso. **B:** Epitélio simples cúbico. **C:** Epitélio simples colunar ciliado. Todos os epitélios estão separados do tecido conjuntivo subjacente por uma membrana basal. Em **C**, note as barras terminais que correspondem no microscópio de luz às zônulas de oclusão e de adesão do complexo junctional.

Fig. 4.12 Desenhos esquemáticos de epitélios de revestimento estratificados e pseudo-estratificados. **A:** Epitélio estratificado pavimentoso. **B:** Epitélio de transição. **C:** Epitélio pseudo-estratificado ciliado.

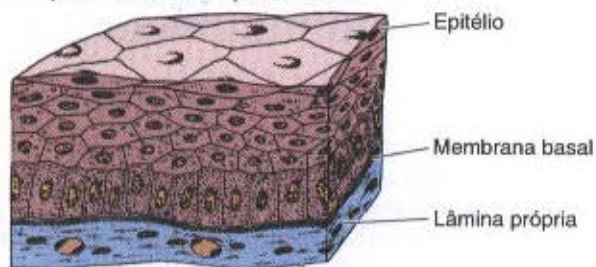
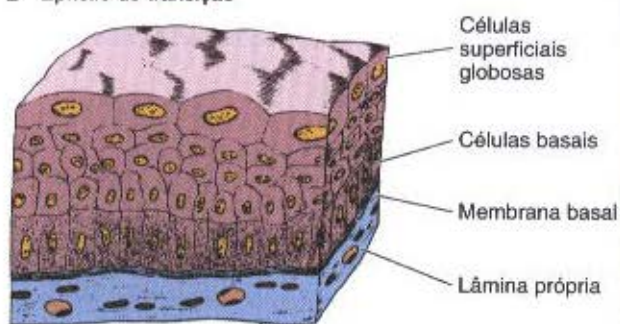
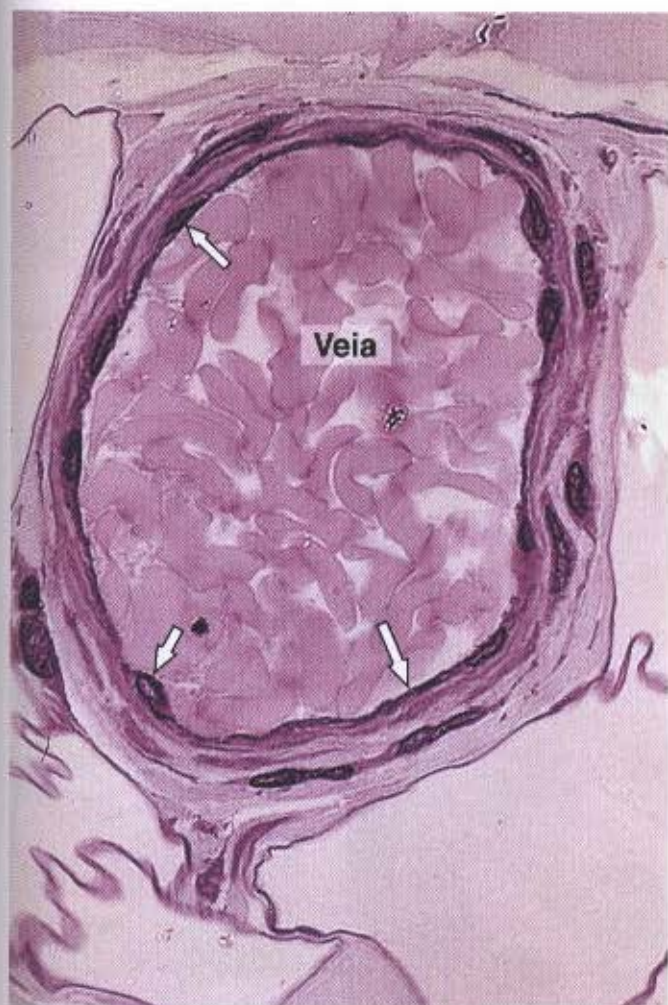



Fig. 4.13 Secção de uma veia. Todos os vasos sanguíneos são revestidos por um epitélio simples pavimentoso chamado endotélio (setas). Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

Fig. 4.14 O epitélio simples pavimentoso que reveste as grandes cavidades do corpo (pleura, peritônio, pericárdio) é chamado mesotélio (setas). Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

telial que constituem epitélios com funções sensoriais especializadas (por exemplo, as células das papilas gustativas e da mucosa olfatória). As **células mioepiteliais** são células ramificadas que contêm miosina e um grande número de filamentos de actina. Elas são capazes de contração, agindo, por exemplo, nas porções secretoras das glândulas mamárias, sudoríparas e salivares.

Epitélios Glandulares

Os epitélios glandulares são constituídos por células especializadas na atividade de secreção. As moléculas a serem secretadas geralmente são armazenadas nas células em pequenas vesículas envolvidas por uma membrana, chamadas **grânulos de secreção**.

As células epiteliais glandulares podem sintetizar, armazenar e secretar proteínas (por exemplo, o pâncreas), lipídios (por exemplo, a adrenal e as glândulas sebáceas) ou complexos de carboidrato e proteínas (por exemplo, as glândulas salivares). As glândulas mamárias secretam todos os três tipos de substâncias. Menos comuns são as células de glândulas que têm baixa atividade sintética (por exemplo, as glândulas sudoríparas), que secretam principalmente substâncias transportadas do sangue ao lúmen da glândula.

Tipos de Epitélios Glandulares

Os epitélios que constituem as glândulas do corpo podem ser classificados de acordo com vários critérios. Glândulas unicelulares consistem em células glandulares isoladas, e glândulas multicelulares são compostas de agrupamentos de células. Um exemplo de glândula unicelular é a **célula caliciforme** presente no revestimento do intestino delgado (Fig. 4.20) ou do trato respiratório. O termo "glândula", porém, é normalmente mais usado para designar agregados maiores e mais complexos de células epiteliais glandulares.

As glândulas são sempre formadas a partir de epitélios de revestimento cujas células proliferam e invadem o tecido conjuntivo subjacente, após o que sofrem diferenciação adicional (Fig. 4.15). Isto em geral ocorre durante a vida fetal. As **glândulas exócrinas** mantêm sua conexão com o epitélio do qual se originaram. Esta conexão toma

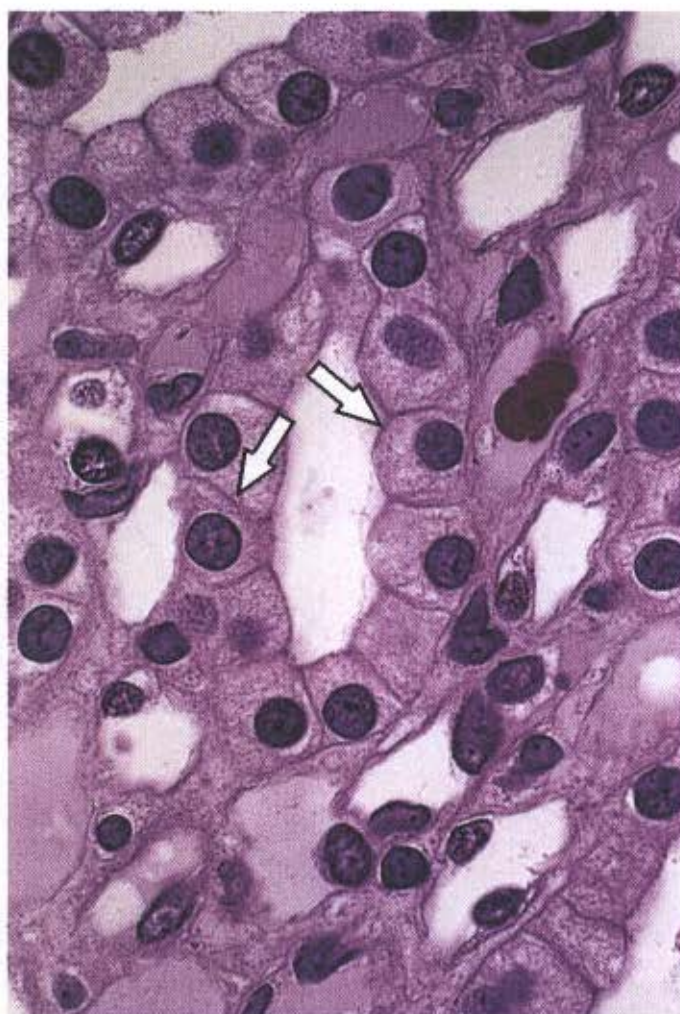



Fig. 4.15 Epitélio simples cúbico de túbulos coletores do rim (setas). Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

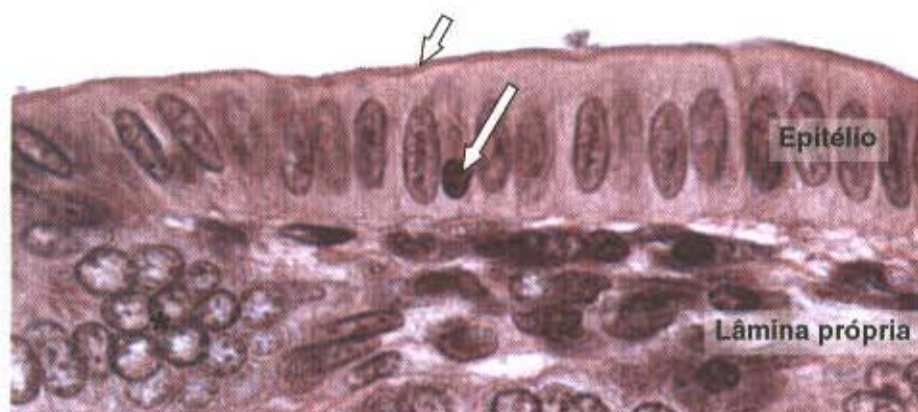



Fig. 4.16 Epitélio simples colunar do revestimento do intestino delgado, com uma bordadura estriada bem evidente (seta curta). Em uma porção do epitélio que foi cortada obliquamente ele aparenta ser um epitélio estratificado (*). O epitélio está apoiado sobre o tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria. Linfócitos do tecido conjuntivo freqüentemente penetram no epitélio (seta longa). HE. Aumento médio. (Fotomicrografia obtida por PA Abrahamsohn.)

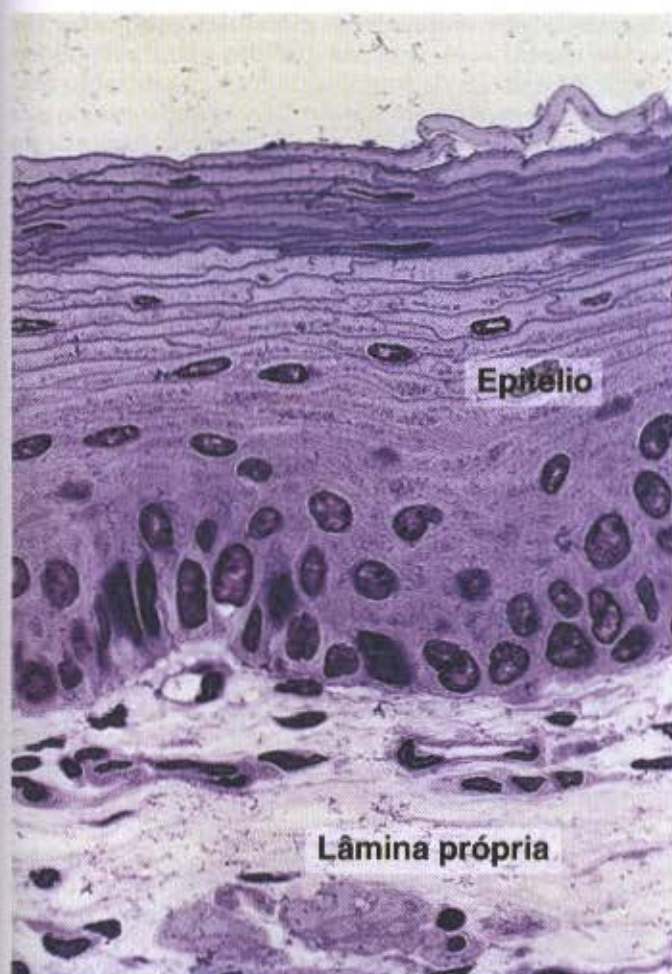



Fig. 4.17 Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado do esôfago, apoiado no tecido conjuntivo que constitui sua lâmina própria. Trata-se de um epitélio úmido. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

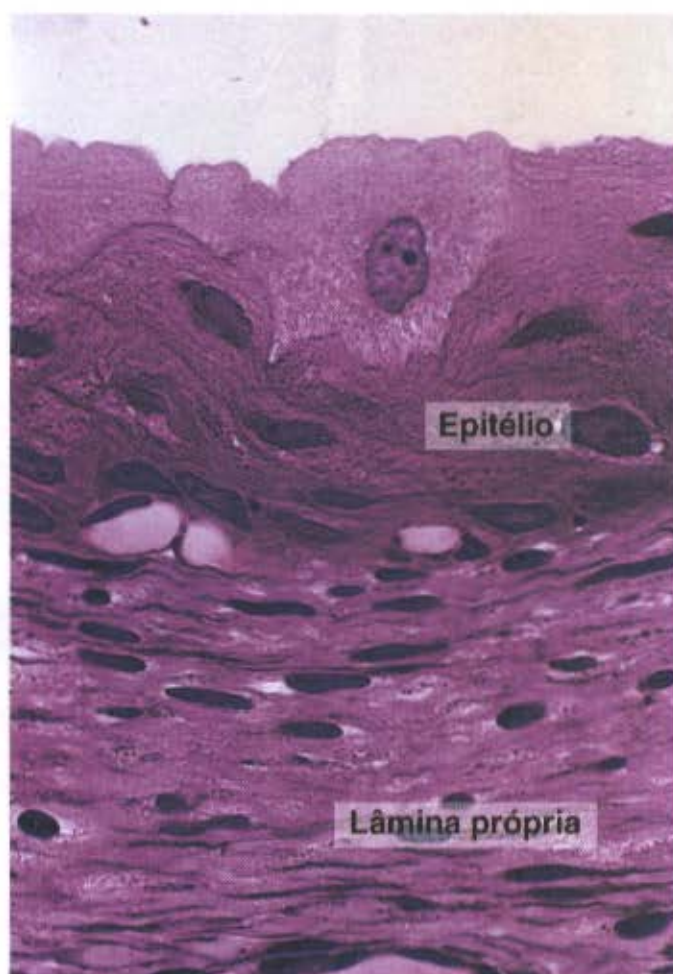



Fig. 4.18 Epitélio estratificado de transição da bexiga urinária apoiado sobre sua lâmina própria que contém vários fibroblastos. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

Fig. 4.19 Epitélio estratificado de transição da uretra. A membrana basal situada entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente é indicada por setas. Picro-sírius-hematoxilina. Aumento médio.

Fig. 4.20 Secção de intestino grosso que mostra células caliciformes (setas) secretando muco no espaço extracelular. O precursor de muco, armazenado no citoplasma das células caliciformes, também está corado em cor escura. PAS-pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

a forma de ductos tubulares formados por células epiteliais e através destes ductos as secreções são eliminadas, alcançando a superfície do corpo ou uma cavidade. Nas **glândulas endócrinas** a conexão com o epitélio foi obliterada durante o desenvolvimento. Estas glândulas, portanto, não têm ductos e suas secreções são lançadas no sangue e transportadas para o seu local de ação pela circulação sanguínea.

De acordo com a organização de suas células, podem ser diferenciados dois tipos de glândulas endócrinas. No primeiro tipo, as células formam cordões anastomosados, entremeados por capilares sanguíneos (por exemplo, adrenal, paratireóide, lóbulo anterior da hipófise; ver Fig. 4.21). No segundo tipo, as células formam vesículas ou folículos preenchidos de material secretado (por exemplo, a glândula tireóide; Fig. 4.21).

As glândulas exócrinas têm uma **porção secretora** constituída pelas células responsáveis pelo processo secretório e **ductos** que transportam a secreção eliminada das células (Fig. 4.22). As **glândulas simples** têm somente um ducto não-ramificado, enquanto as **glândulas compostas** têm ductos ramificados, que nas grandes glândulas podem atingir altos níveis de complexidade. A organização celular da porção secretora representa um segundo critério para a classificação das glândulas. Dependendo da forma de sua porção secretora, as glândulas simples podem ser tubulares (cuja porção secretora tem o formato de um tubo), tubulares enoveladas, tubulares ramificadas ou acinosas (cuja porção secretora é esférica ou arredondada). As glândulas compostas podem ser tubulares, acinosas ou túbulo-acinosas (Fig. 4.22). Alguns órgãos têm funções tanto endócrinas como exócrinas e um só tipo de célula pode funcionar de ambas as maneiras — por exemplo, no fígado, onde células que secretam bile através de um sistema de ductos também secretam produtos na circulação sanguínea. Em outros órgãos, algumas células são especializadas em secreção exócrina e outras em secreção endócrina; no pâncreas, por exemplo, as células acinosas secretam enzimas digestivas na cavidade intestinal, enquanto as células das ilhotas secretam insulina e glucagon no sangue.

De acordo com o modo pelo qual os produtos de secreção deixam a célula, as glândulas podem ser classificadas em **merócrinas**, **holócrinas** ou **apócrinas**. Nas glândulas merócrinas (por exemplo, o pâncreas) a secreção é liberada pela célula por meio de exocitose, sem perda de outro material celular. Nas glândulas holócrinas (por exemplo, as glândulas sebáceas) o produto de secreção é eliminado juntamente com toda a célula, processo que envolve a destruição das células repletas de secreção. Um tipo intermediário é o apócrino, encontrado na glândula mamária, em que o produto de secreção é descarregado junto com porções do citoplasma apical (Fig. 4.23).

As glândulas multicelulares são normalmente envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo; prolongamentos da cápsula chamados **septos** dividem a glândula em porções menores chamadas **lóbulos**. Vasos sanguíneos e nervos penetram na glândula e se subdividem no interior dos septos. Muitos dos ductos maiores das glândulas também passam pelos septos.

BIOLOGIA DOS TECIDOS EPITELIAIS

Conforme já mencionado, os tecidos epiteliais estão apoiados sobre um tecido conjuntivo. Este serve não só para apoiar o epitélio mas também para a sua nutrição e para promover adesão do epitélio a estruturas subjacentes. A área de contato entre o epitélio e a lâmina própria pode ser aumentada pela existência de uma interface irregular entre os dois tecidos, sob forma de evaginações, chamadas **papilas**. As papilas existem com maior freqüência em tecidos epiteliais de revestimento sujeitos a tensão mecânica, como a pele, língua e gengiva.

Polaridade

Em muitas células epiteliais a distribuição de organelas na porção apoiada na lâmina basal (**pólo basal da célula**) é diferente das organelas presentes no citoplasma da porção livre da célula (**pólo apical**); a esta diferente distribuição, que é constante nos vários tipos de epitélios, dá-se o nome de polaridade das células epiteliais. Isto significa que diferentes partes dessas células podem ter diferentes funções.

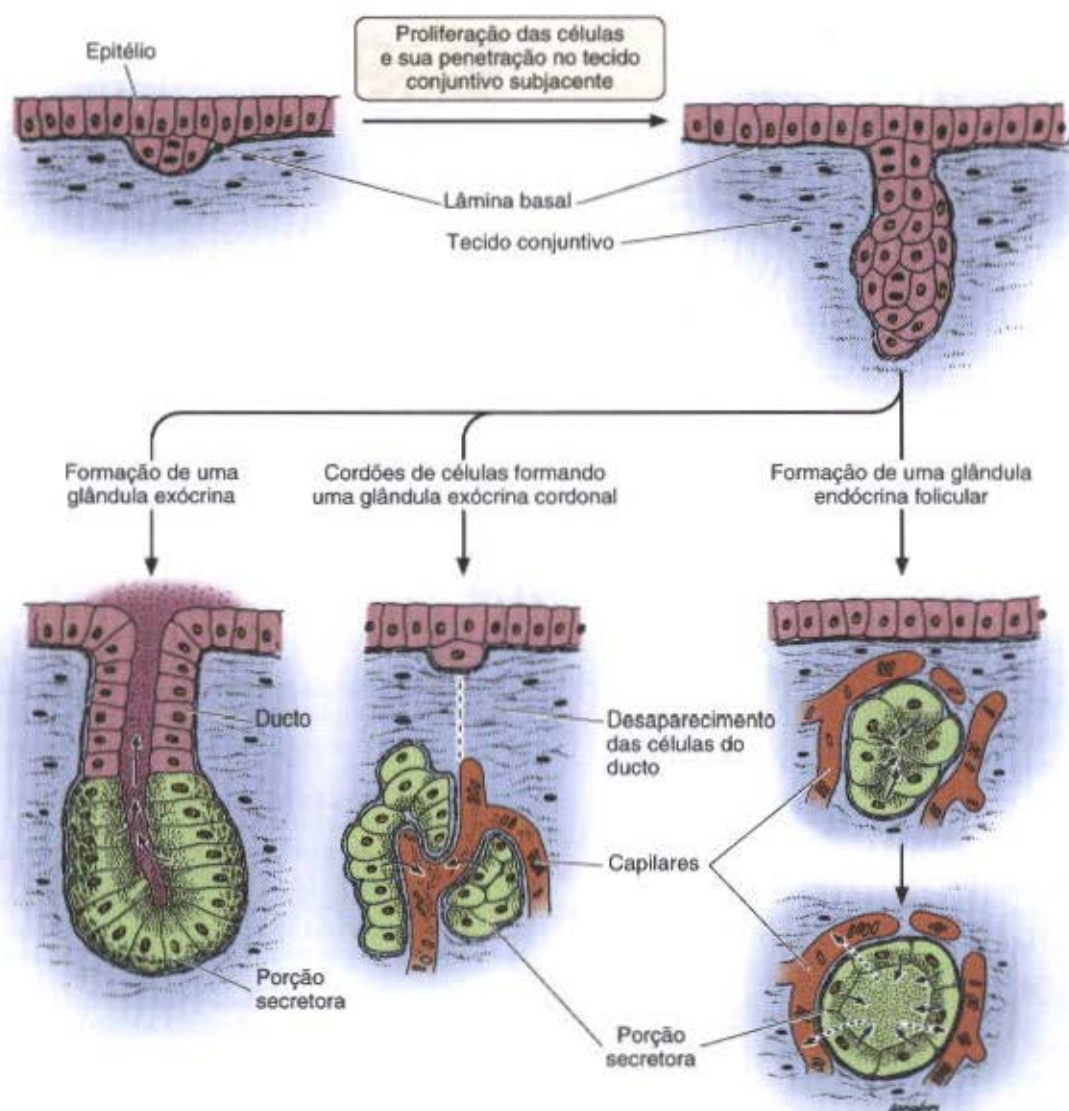



Fig. 4.21 Formação de glândulas a partir de epitélios de revestimento. Células epiteliais proliferam e penetram no tecido conjuntivo. Eles podem ou não manter contato com a superfície da qual se originaram. Quando o contato é mantido, formam-se glândulas exócrinas; quando o contato é desfeito, são formadas glândulas endócrinas. As células das glândulas endócrinas podem estar organizadas em cordões ou em folículos. Os lumens dos folículos acumulam grande quantidade de secreção, enquanto as células dos cordões geralmente armazenam pequenas quantidades de secreção no seu citoplasma. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

A membrana plasmática das células epiteliais pode ter composição molecular diferente em seus diferentes pólos.

Com raras exceções, os vasos sanguíneos não penetram nos epitélios e, portanto, todos os nutrientes das células epiteliais devem vir dos capilares sanguíneos existentes no tecido conjuntivo subjacente. Esses nutrientes se difundem pela lâmina basal e entram nas células epiteliais através da sua superfície basal e lateral (superfície baso-lateral), freqüentemente por processos dependentes de energia. Receptores para mensageiros químicos (por exemplo, hormônios, neurotransmissores) que influenciam a atividade das células epiteliais estão localizados na membrana baso-lateral. Em células epiteliais que têm intensa atividade de absorção, a membrana apical pode possuir proteínas integrais de membrana que são enzimas, como dissacaridases e peptidases, que completam a digestão de moléculas a serem absorvidas. A diferença molecular entre as várias porções da membrana é provavelmente mantida por junções estreitas que impedem que proteínas integrais da membrana de uma região passem para outra região.

Inervação

A maioria dos tecidos epiteliais é ricamente inervada por terminações nervosas provenientes de plexos nervosos da lâmina própria. Todos conhecem a grande sensibilidade da córnea, o epitélio que cobre a superfície anterior do olho. Esta sensibilidade é devida ao grande número de fibras nervosas sensoriais que se ramificam entre células epiteliais da córnea. Além da inervação sensorial, o funciona-

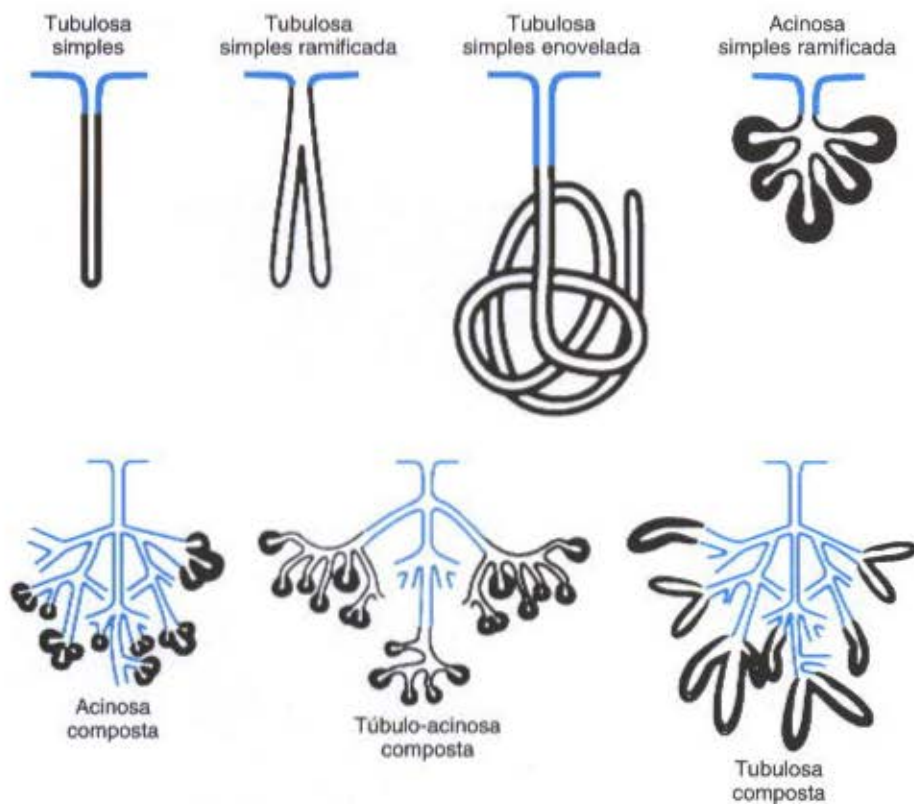



Fig. 4.22 Principais tipos de glândulas exócrinas. As porções das glândulas constituídas por células secretoras estão mostradas em preto; as porções restantes representam os ductos. Nas glândulas simples os ductos não se dividem, ao contrário do que ocorre nas glândulas compostas. Quanto à porção secretora, as glândulas podem ser classificadas em ramificadas e não ramificadas.

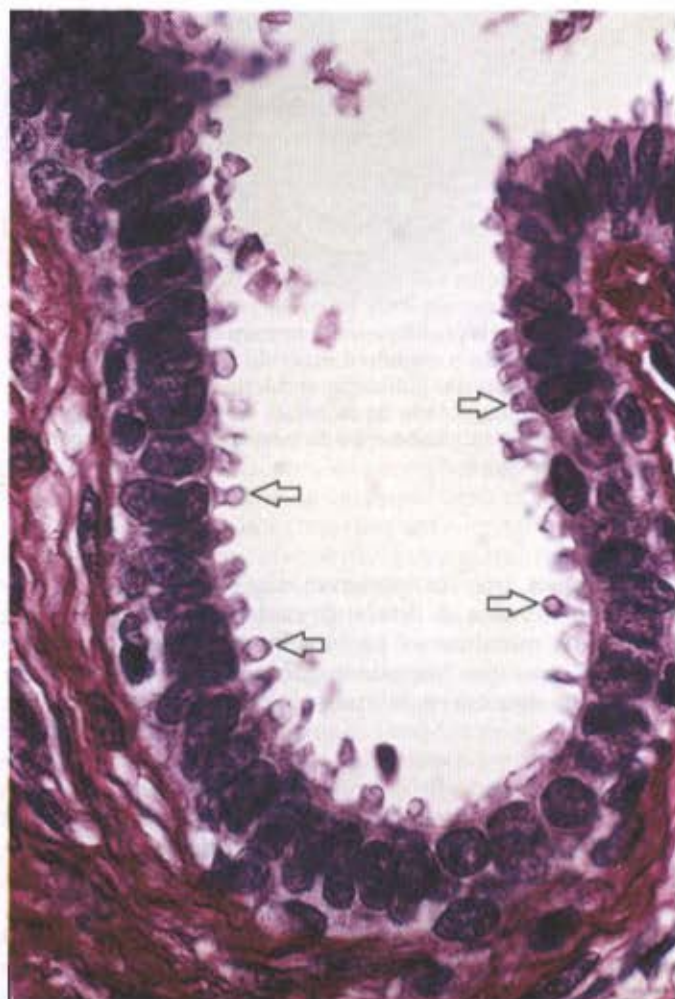



Fig. 4.23 Corte de uma porção secretora de uma glândula mamária. A secreção apócrina, característica desta glândula, caracteriza-se pela eliminação do produto de secreção acompanhado de parte do citoplasma (setas). Picro-sírius-hematoxilina. Aumento médio.

mento de muitas células epiteliais secretoras depende de inervação motora que estimula sua atividade.

Renovação das Células Epiteliais

Os tecidos epiteliais são estruturas dinâmicas cujas células são continuamente renovadas por atividade mitótica. A taxa de renovação é variável; pode ser rápida em tecidos como o epitélio intestinal, que é totalmente substituído a cada semana, ou lenta, como no fígado e pâncreas. Em tecidos epiteliais estratificados e pseudo-estratificados as mitoses ocorrem na camada basal do epitélio, a camada mais interna próxima à lâmina basal, onde se encontram as células-tronco desses epitélios.

APLICAÇÃO MÉDICA

Metaplasia

Em certas condições anormais, um tipo de tecido epitelial pode transformar-se em outro. Este processo, que é reversível, é chamado **metaplasia**. Os exemplos seguintes ilustram este processo.

Em pessoas que fumam grande quantidade de cigarros, o epitélio pseudo-estratificado ciliado que reveste os brônquios pode transformar-se em epitélio estratificado pavimentoso.

Em indivíduos com deficiência crônica de vitamina A, os tecidos epiteliais presentes nos brônquios e bexiga urinária são substituídos gradualmente por um epitélio estratificado pavimentoso.

A metaplasia não se restringe a tecidos epiteliais, podendo também acontecer no tecido conjuntivo.

Controle da Atividade Glandular

Normalmente as glândulas são sensíveis tanto ao controle nervoso como ao endócrino. Um destes mecanismos, no entanto, geralmente predomina sobre o outro. Por exemplo, a secreção no pâncreas exócrino depende principalmente do estímulo dos hormônios secretina e colecistoquinina. As glândulas salivares, por outro lado, estão principalmente sob controle nervoso.

O controle endócrino e nervoso das glândulas se dá pela ação de substâncias químicas chamadas **mensageiros químicos**.

Células Que Transportam Íons

Todas as células têm a capacidade de transportar certos íons contra uma concentração e contra um gradiente de potencial elétrico, usando ATP como fonte de energia. Este processo é chamado **transporte ativo**, para distingui-lo da difusão passiva que se dá a favor de um gradiente de concentração. Em mamíferos, a concentração do íon sódio (Na^+) no fluido extracelular é de 140 mmol/L, enquanto a concentração intracelular é de 5–15 mmol/L. Além disso, o interior das células é eletricamente negativo com respeito ao ambiente extracelular. Sob estas condições, Na^+ tenderia a difundir-se de fora para dentro da célula, a favor do gradiente elétrico e de concentração. As células usam a energia armazenada no ATP para expulsar Na^+ ativamente da célula por meio de uma ATPase Na^+/K^+ que é ativada por Mg^{2+} (chamada **bomba de sódio**), mantendo assim baixas concentrações intracelulares de sódio.

Algumas células epiteliais (por exemplo, dos túbulos proximais e distais do rim e dos ductos estriados de glândulas salivares) usam a bomba de sódio para transferir sódio através do epitélio do ápice para a base; isto é conhecido como **transporte transcelular**. A superfície apical das células dos túbulos proximais é permeável a Na^+, que entra livremente na célula. Para a manutenção do adequado equilíbrio elétrico e osmótico, quantidades eqüimolares de cloreto e água acompanham os íons Na^+ quando estes entram na célula. A superfície basal destas células é muito pregueada (Fig. 4.24); ao microscópio eletrônico se observam muitas invaginações da membrana plasmática. Além disso, há complexas interdigitações entre prolongamentos basais de células adjacentes. Foi demonstrado que ATPase Na^+/K^+ ativada por Mg^{2+} existe tanto nas invaginações da membrana plasmática basal como na membrana lateral destas células. Entre as invaginações há muitas mitocôndrias que fornecem a energia (ATP) para a extrusão ativa de Na^+ da base da célula para o meio extracelular. Cloreto e água acompanham passivamente o sódio. Deste modo, sódio é devolvido à circulação e não é perdido em grande quantidade na urina.

Junções estreitas têm um papel importante no processo de transporte. Devido à sua relativa impermeabilidade a íons, água e moléculas grandes, elas impedem o retorno,

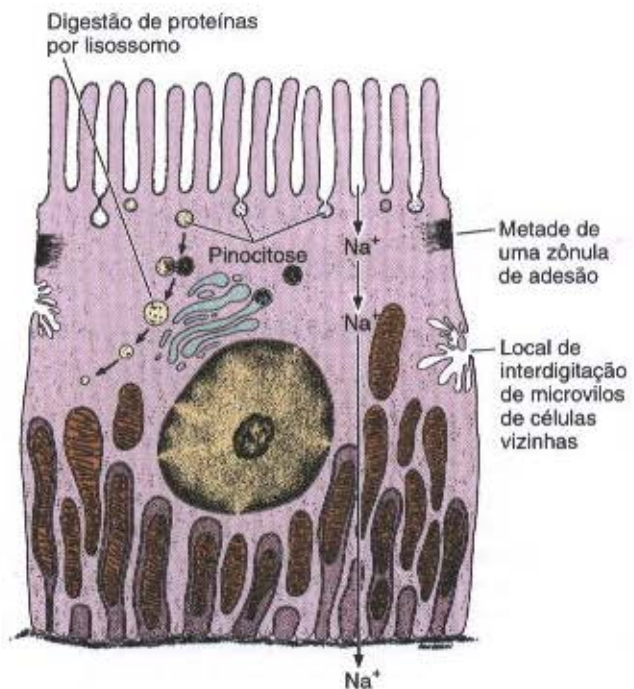



Fig. 4.24 Desenho esquemático da ultra-estrutura de uma célula de um túbulo contorcido proximal do rim. Invaginações da membrana da superfície basal da célula definem regiões contendo muitas mitocôndrias alongadas. Esta é uma disposição típica de células transportadoras de íons. Proteína absorvida da luz do túbulo por pinocitose é digerida por lisossomos. Íons sódio difundem-se passivamente pela membrana apical das células epiteliais renais. Estes íons são depois transportados ativamente para fora das células por uma ATPase Na^+/K^+ presente nas membranas baso-laterais das células. Energia para esta bomba de sódio é provida pelas mitocôndrias.

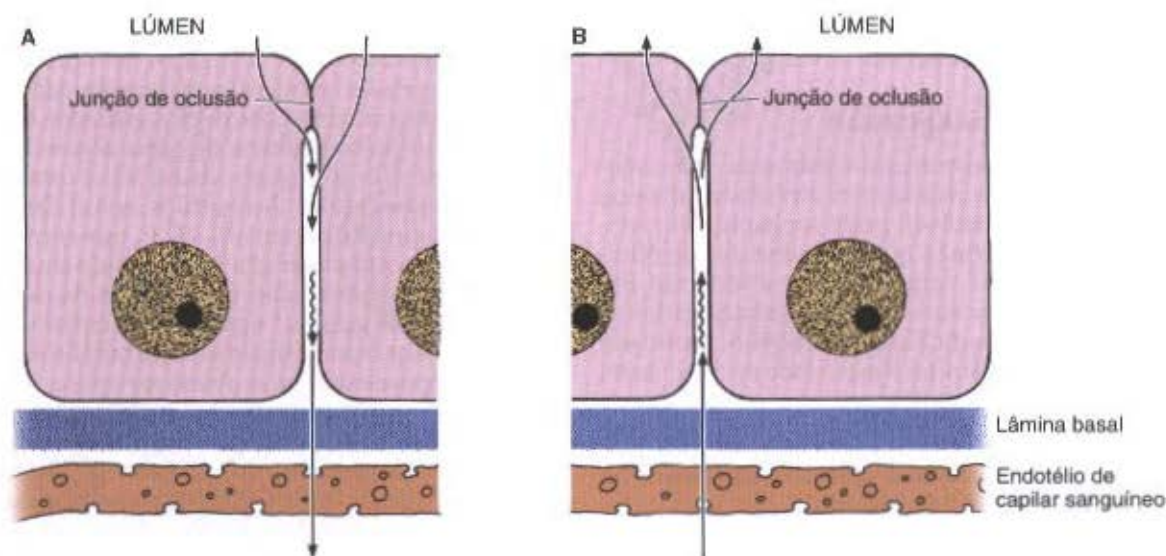



Fig. 4.25 Transporte de íons e de fluido pode ocorrer em diferentes direções, dependendo do tecido. **A:** A direção do transporte é do lúmen para o vaso sanguíneo, como na vesícula biliar e no intestino. Este processo é chamado **absorção**. **B:** O transporte pode ser feito na direção oposta, como no plexo coróide, corpo ciliar e glândulas sudoríparas. Este processo é chamado **secreção**. As junções de oclusão são necessárias para manter a compartimentalização e o controle da distribuição de íons.

pelo espaço entre as paredes laterais das células, de grande parte dos materiais transportados pelo epitélio. Caso contrário, muita energia seria desperdiçada. O transporte de íons e o conseqüente fluxo de fluidos podem acontecer em direções opostas (apical → basal, basal → apical) em diferentes tecidos epiteliais. No intestino, nos túbulos proximais do rim, nos ductos estriados das glândulas salivares e na vesícula biliar, a direção do fluxo é do ápice da célula para sua região basal. O fluxo tem direção oposta em outros folhetos epiteliais, como no plexo coróide e no corpo ciliar. Em ambos os casos as junções estreitas vedam as porções apicais dos espaços intercelulares das células e estabelecem compartimentos nos tecidos e órgãos (Fig. 4.25).

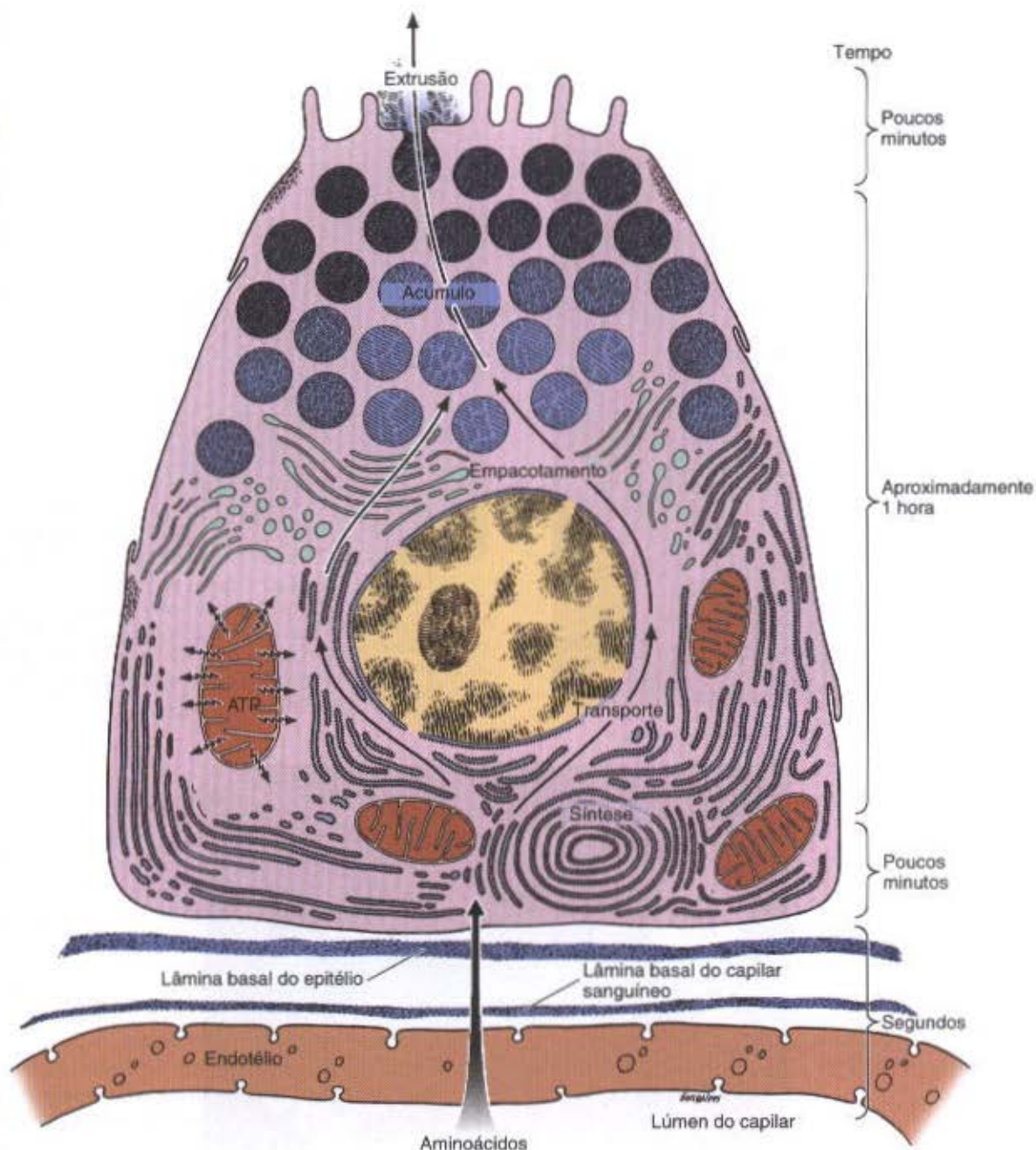
Células Que Transportam Por Pinocitose

Na maioria das células do corpo, moléculas presentes no meio extracelular são interiorizadas para o citoplasma por vesículas de pinocitose que se formam no plasmalema. Esta atividade é observada claramente nos epitélios simples pavimentosos que revestem os capilares sanguíneos e linfáticos (chamados **endotélios**) ou que revestem as cavidades de corpo (**mesotélios**). Excetuando-se abundantes vesículas de pinocitose presentes na superfície e no citoplasma, estas células têm poucas organelas. Estas evidências, juntamente com resultados obtidos por injeção de partículas coloidais elétron-densas (por exemplo, ferritina, ouro coloidal, tório) observados por microscopia eletrônica, indicam que essas células usam vesículas para transportar moléculas entre uma cavidade e o tecido conjuntivo em que se apóiam e que este transporte pode fluir através das células em ambas as direções.

Células Serosas

As células acinosas do pâncreas e das glândulas salivares parótidas são exemplos de células serosas. As células serosas são poliédricas ou piramidais, têm núcleos centrais arredondados e polaridade bem definida. A região basal destas células exibe uma intensa basofilia que resulta do grande acúmulo neste local de retículo endoplasmático granuloso sob forma de conjuntos paralelos de cisternas associadas a abundantes polirribossomos (Figs. 4.26 e 4.27). Na região apical há um complexo de Golgi bem desenvolvido e muitas vesículas arredondadas, envolvidas por membrana e com conteúdo rico em proteínas, chamadas **grânulos de secreção**. Em células que produzem enzimas digestivas (por exemplo, células acinosas de pâncreas) estas vesículas são chamadas **grânulos de zimogênio** (Figs. 4.26, 4.28 e 4.29). Das cisternas do complexo de Golgi brotam grandes **grânulos de secreção imaturos**, também chamados grânulos de condensação, envolvidos por membrana (Fig. 4.29). À medida que a água é retirada dos grânulos, eles se tornam mais densos, transformando-se nos **grânulos de secreção maduros** (Figs. 4.28 e 4.29), que são armazenados até que a célula é estimulada a secretar. Sob microscopia de luz é possível observar o acúmulo de grânulos de zimogênio no citoplasma apical destas células. Quando as células liberam seus produtos de secreção, a membrana dos grânulos de secreção funde-se com a membrana plasmática e o conteúdo do grânulo é colocado para fora da célula por um processo chamado **exocitose**. O movimento de grânulos de secreção, bem como de outras estruturas citoplásmicas, está sob influência de proteínas motoras e proteínas do citoesqueleto, ambas presentes no citosol.

Células Secretoras de Muco

A célula secretora de muco melhor estudada é a célula caliciforme dos intestinos. Esta célula possui numerosos grânulos de grande tamanho, que se coram fracamente e que contêm **muco**, que é constituído por glicoproteínas intensamente hidrofílicas. Os grânulos de secreção preenchem a região apical da célula e o núcleo fica normalmente situado na região basal. Esta última é rica em retículo endoplasmático granuloso (Figs. 4.30 e 4.31). O complexo de

ig. 4.26 Esquema de uma célula serosa de um ácino pancreático e alguns de seus processos de síntese e secreção. Note sua polari-ade bastante evidente: retículo endoplasmático granuloso é abundante no pólo basal da célula; o complexo de Golgi e os grânulos e zimogênio estão na região apical. À direita está indicada uma escala que indica o tempo aproximado de cada uma das eta-as da secreção.

olgi, localizado logo acima do núcleo, é muito desenvol-ido, indicativo de seu importante papel nesta célula. Da-os obtidos por auto-radiografia indicam que as proteínas o sintetizadas na base da célula onde está a maior parte o retículo endoplasmático. Monossacarídeos são acres-ntados à proteína por enzimas – **glicosiltransferases** – resentes no retículo endoplasmático e no complexo de olgi. Quando a secreção é liberada pela célula, ela se tor-a altamente hidratada e forma o muco, um gel viscoso, ástico e lubrificante.

A célula caliciforme dos intestinos (Figs. 1.19 e 4.20) é somente um dos vários tipos de células que sintetizam muco. Outros tipos estão presentes no estômago, glându-las salivares, trato respiratório e trato genital. Estas célu-las mucosas mostram grande variabilidade nas suas carac-terísticas morfológicas e na natureza química das suas se-creções. Por exemplo, a estrutura das células secretoras de muco das glândulas salivares é diferente das caliciformes (Fig. 4.32) e freqüentemente estão associadas no mesmo ácino com células secretoras serosas (Fig. 4.33).

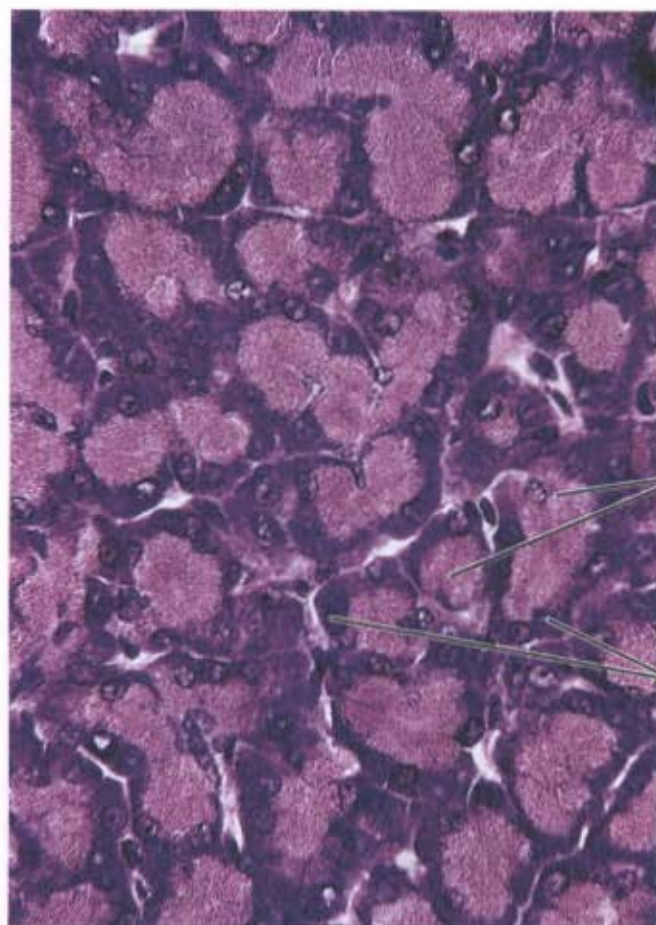



Fig. 4.27 Células secretoras serosas do pâncreas organizadas em ácinos. A região basal da célula é basófila por ser rica em RNA, enquanto o ápice cora fracamente e contém grãos de secreção. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

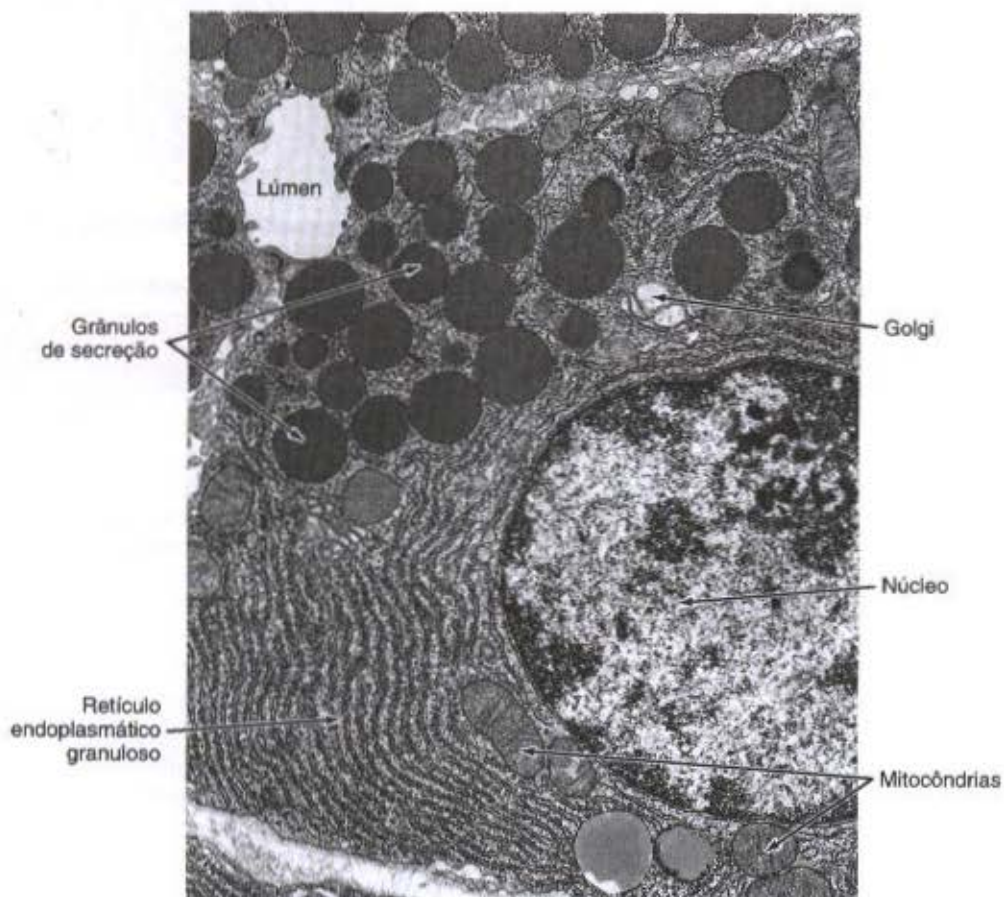



Fig. 4.28 Elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostrando algumas de suas principais organelas. 13.000 ×. (Cortesia de KR Porter.)

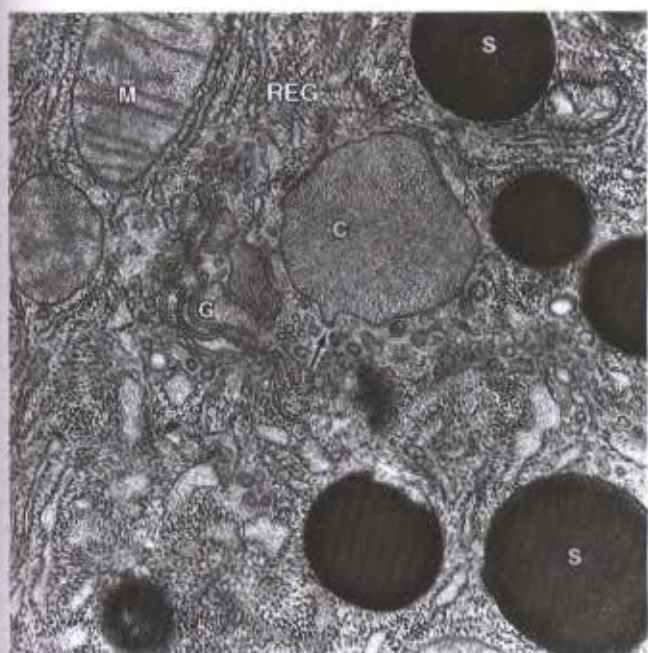



Fig. 4.29 Esta elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostra um vacúolo de condensação (C) que parece estar recebendo secreção através da fusão de uma pequena vesícula (seta) originada do complexo de Golgi (G). M, mitocôndria; REG, retículo endoplasmático granuloso; S, grânulo de secreção maduro condensado (grânulo de zimogênio). 40.000 ×.

Fig. 4.30 Esquema de uma célula caliciforme secretora de muco, pertencente ao revestimento intestinal. A base da célula é mais estreita que o ápice e contém mitocôndrias e retículo endoplasmático granuloso (REG). A porção protéica da glicoproteína é sintetizada no retículo endoplasmático. Um complexo de Golgi muito desenvolvido está presente na região supranuclear. (Redesenhado segundo Gordon e reproduzido, com permissão, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

O Sistema Neuroendócrino Difuso

Estudos feitos inicialmente no sistema digestivo revelaram a presença de um grande número de células endócrinas isoladas, entremeadas nas células epiteliais não-endócrinas deste sistema. O citoplasma das células endócrinas contém hormônios polipeptídicos ou aminas biogênicas tais como epinefrina, norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina (serotonina). Em alguns casos, mais que um desses compostos está presente na mesma célula. Muitas, mas não todas essas células, podem captar precursores de aminas do meio extracelular e promover descarboxilação de aminoácidos. A estas características se deve a sigla APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), pela qual elas são conhecidas. Pelo fato de algumas destas células serem visualizáveis com sais de prata, elas também são chamadas de células argentafins ou argirófilas.

Estudos mais recentes mostraram que nem todas as células deste sistema concentram aminas e, por isso, a designação APUD está sendo substituída por sistema neuroendócrino difuso (DNES – *diffuse neuroendocrine system*). Essas células se originam da crista neural, um componente do sistema nervoso embrionário, e a melhor maneira de localizá-las e identificá-las é pela utilização de imunocitoquímica ou de técnicas citoquímicas específicas para aminas. Essas células compreendem aproximadamente 35 tipos e estão distribuídas por todo organismo, nos sistemas respiratório, urinário e gastrintestinal, na tireóide e na hipófise. Algumas dessas células são chamadas de **células parácrinas** porque produzem sinais químicos que se difundem pelo fluido extracelular circunvizinho para regular a função de células vizinhas, sem utilizar o sistema vascular (ver também Cap. 20). Muitos dos hormônios e aminas produzidos por células desse sistema agem também como mediadores químicos no sistema nervoso. As células do sistema que secretam polipeptídios, quando vistas ao microscópio eletrônico, geralmente mostram grânulos bem distintos, densos, medindo aproximadamente 100–400 nm de diâmetro (Fig. 4.34).

APLICAÇÃO MÉDICA

Apudomas são tumores derivados de células secretoras de polipeptídios. Os sintomas clínicos resultam da hipersecreção do mensageiro químico secretado pela célula tumoral. O diagnóstico é normalmente confirmado pela realização de imunocitoquímica em cortes de biópsias do tumor.

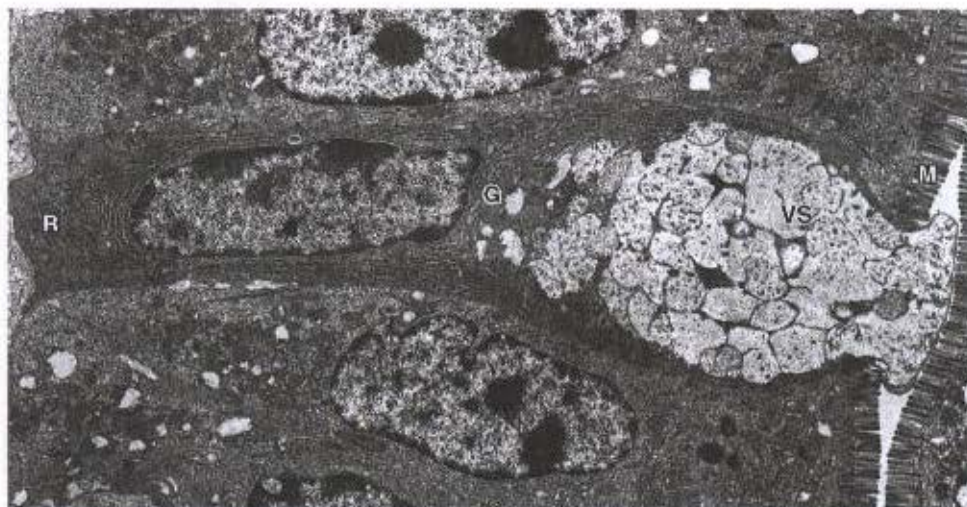



Fig. 4.31 Elétron-micrografia de uma célula caliciforme do intestino delgado. O retículo endoplasmático granuloso se concentra no pólo basal da célula (R), enquanto seu ápice está preenchido com vesículas de secreção (VS), algumas das quais estão sendo descarregadas. O complexo de Golgi (G) está colocado em posição supranuclear. A cada lado da célula caliciforme há típicas células colunares absortivas, com bordas de microvilos (M). 7000 ×. (Reproduzido, com permissão, de Junqueira LCU, Salles LMM. *Ultra-Estrutura e Função Celular*, Edgard Blücher, 1975.)

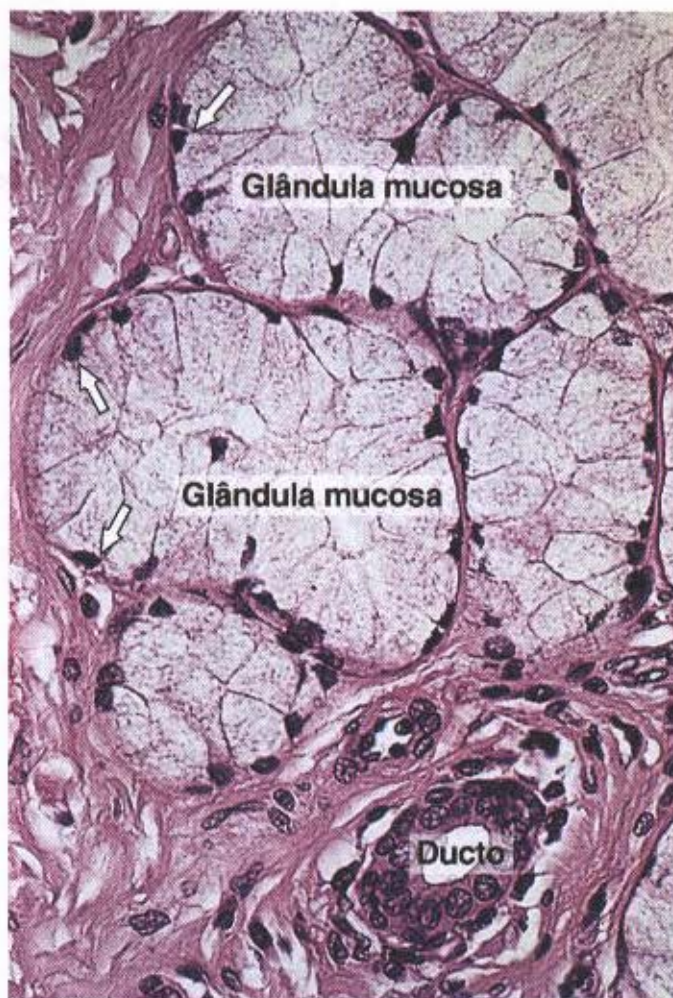



Fig. 4.32 Glândulas esofágicas de secreção mucosa com característico citoplasma claro, levemente basófilo, e núcleos basais (setas). Ao lado das glândulas há um pequeno ducto formado por um epitélio simples cúbico. Todo este conjunto é circundado por tecido conjuntivo, corado em rosa.

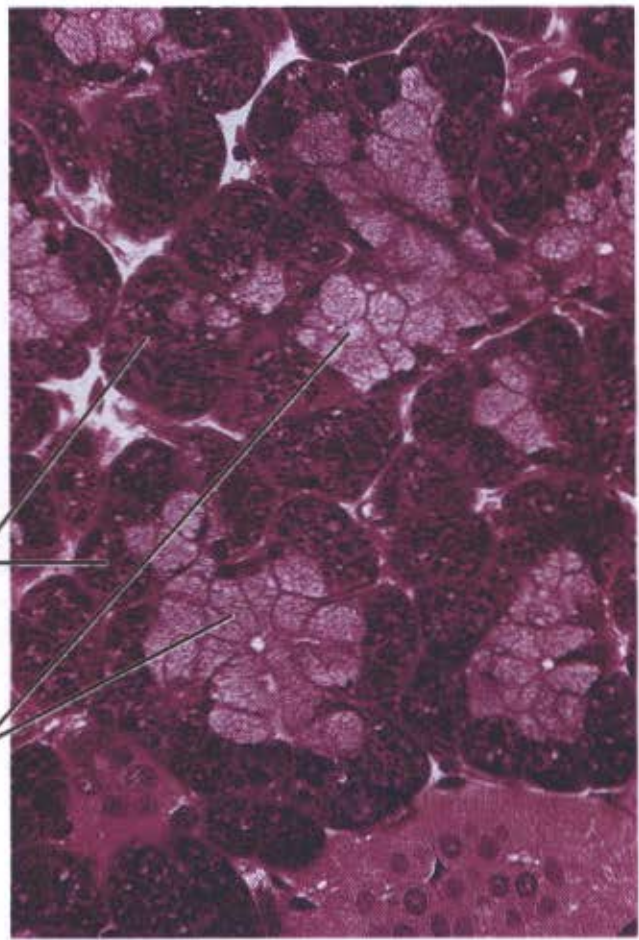



Fig. 4.33 Glândula salivar submandibular cons-
tituída por dois tipos de células epiteliais secre-
toras: as células claras são mucosas e as escu-
ras são serosas. Pararrosanilina-toluidina. Au-
mento médio.

Fig. 4.34 Elétron-micrografia de uma célula do sistema neuroendócrino difuso situada em um folheto epitelial. A seta indica a lâmina basal. Há um acúmulo de grânulos de secreção escuros, elétron-densos, na região basal da célula. Estes grânulos se originam do complexo de Golgi (G), visto na parte superior da célula.

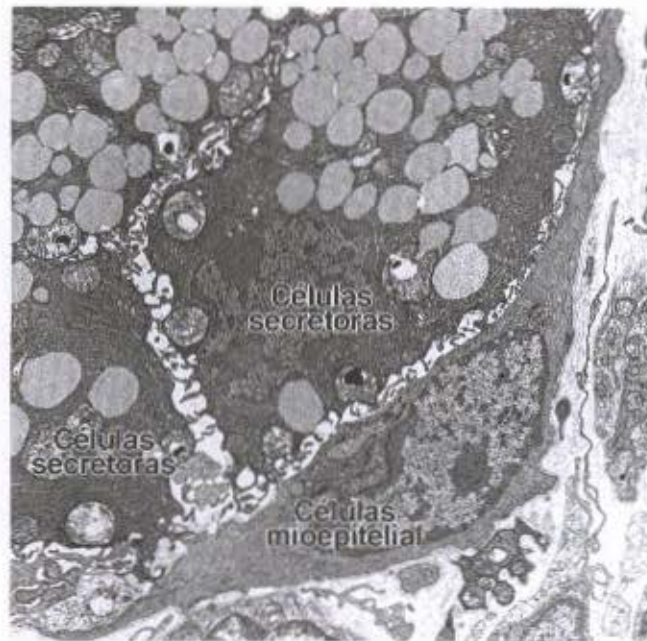



Fig. 4.35 Elétron-micrografia de uma secção de glândula salivar que mostra células secretoras e uma célula mioepitelial abraçando as células secretoras. A contração da célula mioepitelial comprime o ácino e ajuda a expulsar os produtos de secreção.

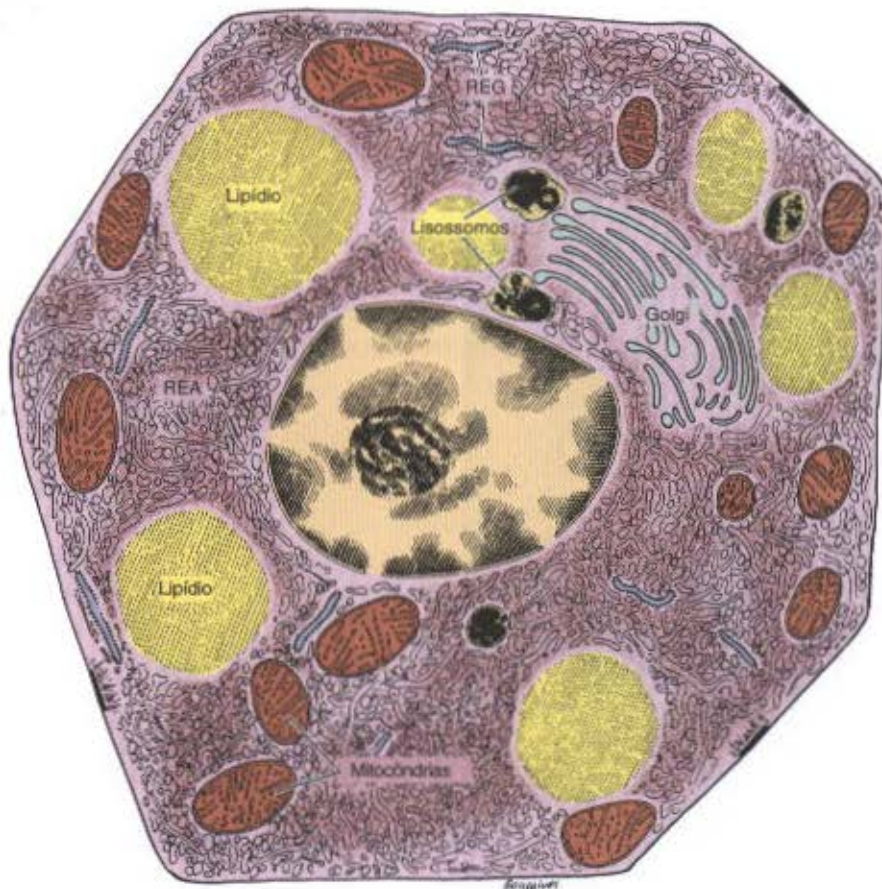



Fig. 4.36 Esquema da ultra-estrutura de uma célula secretora de esteróides. Note a abundância do retículo endoplasmático agranular (REA), gotículas de lipídios, complexo de Golgi e lisossomos. As cristas das numerosas mitocôndrias são principalmente tubulares. Essas organelas não só produzem a energia necessária para a atividade da célula, como também estão envolvidas na síntese de hormônios esteróides. Esta célula contém ainda pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso (REG).

Células Mioepiteliais

Várias glândulas exócrinas (por exemplo, sudoríparas, lacrimais, salivares, mamárias) contêm células mioepiteliais fusiformes ou de forma estrelada (Fig. 4.35). Estas células abraçam as unidades secretoras da glândula como um polvo abraçaria um pedregulho arredondado. Ao longo dos ductos elas se organizam longitudinalmente. As células mioepiteliais se localizam entre a lâmina basal e o pólo basal das células secretoras ou das células dos ductos. Elas são conectadas umas às outras e às células epiteliais por junções comunicantes e desmossomos. O citoplasma contém numerosos filamentos de actina, assim como miosina. As células mioepiteliais também contêm filamentos intermediários da família da citoqueratina, o que confirma a sua origem epitelial. A função das células mioepiteliais é contrair-se em volta da porção secretora ou condutora da glândula e assim ajudar a impelir os produtos de secreção para o exterior.

Células Secretoras de Esteróides

Células que secretam esteróides são encontradas em vários órgãos do corpo (por exemplo, testículos, ovários, adrenais). São células endócrinas especializadas em sintetizar e secretar esteróides com atividade hormonal e têm as seguintes características (Fig. 4.36):

1. São células acidófilas poliédricas ou arredondadas, com um núcleo central e um citoplasma que freqüentemente, mas nem sempre, possui muitas gotículas de lipídios.

2. O citoplasma das células secretoras de esteróides possui abundante retículo endoplasmático liso formado por túbulos anastomosados. Esta organela contém as enzimas necessárias para sintetizar colesterol a partir de acetato e de outros substratos e também para transformar a pregnenolona produzida nas mitocôndrias em andrógenos, estrógenos e progestágenos.

3. As mitocôndrias esféricas ou alongadas destas células normalmente contêm cristas tubulares, em lugar das cristas em forma de prateleiras comumente encontradas nas mitocôndrias de outras células. Além de ser o local principal de produção de energia para as funções celulares, esta organela têm não só as enzimas necessárias para clivar a cadeia lateral do colesterol e produzir pregnenolona, mas também para participar das reações subseqüentes que resultam na produção de hormônios esteróides. O processo de síntese de esteróides resulta, portanto, da colaboração íntima entre o retículo endoplasmático liso e as mitocôndrias, um exemplo notável de cooperação entre as organelas da célula. Este processo também explica a grande proximidade observada entre estas duas organelas em células secretoras de esteróides.

APLICAÇÃO MÉDICA

Tumores Derivados de Células Epiteliais

Tumores benignos e malignos podem originar-se da maioria dos tipos de células epiteliais. **Carcinoma** é um tumor maligno de origem epitelial (a denominação **sarcoma** é reservada para tumores originados do tecido conjuntivo). Os tumores malignos derivados de tecidos epiteliais glandulares são normalmente denominados **adenocarcinomas**; estes são os tumores mais comuns em adultos. Em crianças até a idade de 10 anos, a maioria dos tumores se desenvolve (em ordem decrescente) de órgãos hematopoéticos, tecido nervoso, tecidos conjuntivos e tecidos epiteliais. Esta proporção muda gradualmente e após os 45 anos mais que 90% de todos os tumores são de origem epitelial.

Carcinomas compostos de células diferenciadas refletem características morfológicas específicas e comportamentos das células das quais se originaram (por exemplo, produção de queratinas, muco e hormônios). Carcinomas indiferenciados são freqüentemente difíceis de diagnosticar só por análise morfológica. Considerando que estes carcinomas freqüentemente contêm queratinas, a detecção destas substâncias por imunocitoquímica em geral ajuda a determinar o diagnóstico e o tratamento desses tumores.

BIBLIOGRAFIA

Balda MS, Matter K: Transmembrane proteins of tight junctions. *Cell & Developmental Biology* 2000;**11**:281.

Bertram JS: Cellular communications via gap junctions. *Sci & Med* 2000; **7**(2):18.

Darnell J et al: *Molecular Cell Biology*, 2nd ed. Scientific American Books, 1990.

Farquhar MG, Palade GE: Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963;**17**:375.

Fawcett D: *The Cell*, 2nd ed. Saunders, 1981.

Hall PF: Cellular organization for steroidogenesis. *Int Rev Cytol* 1984;**86**:53.

Hertzberg EL et al: Gap junctional communication. *Annu Rev Physiol* 1981;**43**:479.

Hull BE, Staehelin LA: The terminal web: a reevaluation of its structure and function. *J Cell Biol* 1979;**81**:67.

Jamieson JD, Palade GE: Intracellular transport of secretory protein in the pancreatic exocrine cell. 4. Metabolic requirements. *J Cell Biol* 1968;**39**:589.

Kefalides NA: *Biology and Chemistry of Basement Membranes*. Academic Press, 1978.

Krstic' RV: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology*. Springer-Verlag, 1984.

Mooseker MS: Organization, chemistry, and assembly of the cytoskeletal apparatus of the intestinal brush border. *Annu Rev Cell Biol* 1985;**1**:209.

Simons K, Fuller SD: Cell surface polarity in epithelia. *Annu Rev Cell Biol* 1985;**1**:243.

Staehelin LA, Hull BE: Junctions between living cells. *Sci Am* 1978;**238**:41.

5

Tecido Conjuntivo

Os tecidos conjuntivos são responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da forma do corpo. Este papel mecânico é dado por um conjunto de moléculas (matriz) que conecta e liga as células e órgãos, dando, desta maneira, suporte ao corpo.

Do ponto de vista estrutural, os componentes do tecido conjuntivo podem ser divididos em três classes: células, fibras e substância fundamental. Diferente de outros tipos de tecidos (epitelial, muscular e nervoso), que são formados principalmente por células, o principal constituinte do tecido conjuntivo é a **matriz extracelular**.

As matrizes **extracelulares consistem em diferentes combinações de proteínas fibrosas e de substância fundamental**. Substância fundamental é um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniônicas (glicosaminoglicanos e proteoglicanos) e glicoproteínas multiadesivas (laminina, fibronectina, entre outras) que se ligam a proteínas receptoras (**integrinas**) presentes na superfície de células bem como a outros componentes da matriz, fornecendo, desse modo, força tênsil e rigidez à matriz.

Além de desempenhar uma evidente função estrutural, a grande variedade de moléculas do tecido conjuntivo desempenham importantes papéis biológicos, como, por exemplo, o de ser importante reserva para muitos hormônios que controlam o crescimento e a diferenciação celular.

A matriz do tecido conjuntivo também serve como um meio através do qual nutrientes e catabólitos são trocados entre as células e seu suprimento sanguíneo.

A ampla variedade de tecidos conjuntivos reflete a variação na composição e na quantidade de seus três componentes (células, fibras e substância amorfa), os quais são responsáveis pela notável diversidade estrutural, funcional e patológica do tecido conjuntivo. Fibras, predominantemente compostas de colágeno, constituem tendões, aponeuroses, cápsulas de órgãos, e membranas que envolvem o sistema nervoso central (**meninges**). As fibras também constituem as trabéculas e paredes que existem dentro de vários órgãos, formando o componente mais resistente do **estroma** (tecido de sustentação) dos órgãos.

Os tecidos conjuntivos se originam do mesênquima, que é um tecido embrionário formado por células alongadas, as células mesenquimais. Estas células têm um núcleo oval, com cromatina fina e nucléolo proeminente. Estas células possuem muitos prolongamentos citoplasmáticos e são imersas em uma matriz extracelular abundante e viscosa com poucas fibras. O mesênquima se origina principalmente a partir do folheto embrionário intermediário, o **mesoderma**. As células mesenquimais migram de seu sítio de origem e envolvem e penetram nos órgãos em desenvolvimento. As células mesenquimais dão origem também às células do sangue, dos vasos sanguíneos e dos tecidos musculares.

CÉLULAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Algumas células deste tecido são produzidas localmente e permanecem no tecido conjuntivo; outras, tais como os leucócitos, vêm de outros territórios e podem habitar temporariamente o tecido conjuntivo (Fig. 5.1). As células do tecido conjuntivo são as seguintes: fibroblastos, macrófagos, mastócitos, plasmócitos, células adiposas e leucócitos. A Tabela 5.1 sumariza as principais funções dessas células.

Fibroblastos

Os fibroblastos sintetizam as proteínas colágeno e elastina, além das glicosaminoglicanas, proteoglicanas e glicoproteínas multiadesivas que farão parte da matriz extracelular. Essas células estão também envolvidas na produção de **fatores de crescimento**, que controlam o crescimento e a diferenciação celular. Os fibroblastos são as células mais comuns do tecido conjuntivo (Fig. 5.2) e são capazes de modular sua capacidade metabólica, a qual vai se refletir na sua morfologia. As células com intensa atividade de síntese são denominadas de **fibroblastos**, enquanto as células metabolicamente quiescentes são conhecidas como **fibrócitos** (Figs. 5.3 e 5.4).

Os fibroblastos possuem citoplasma abundante, com muitos prolongamentos. Seu núcleo é ovóide, grande e

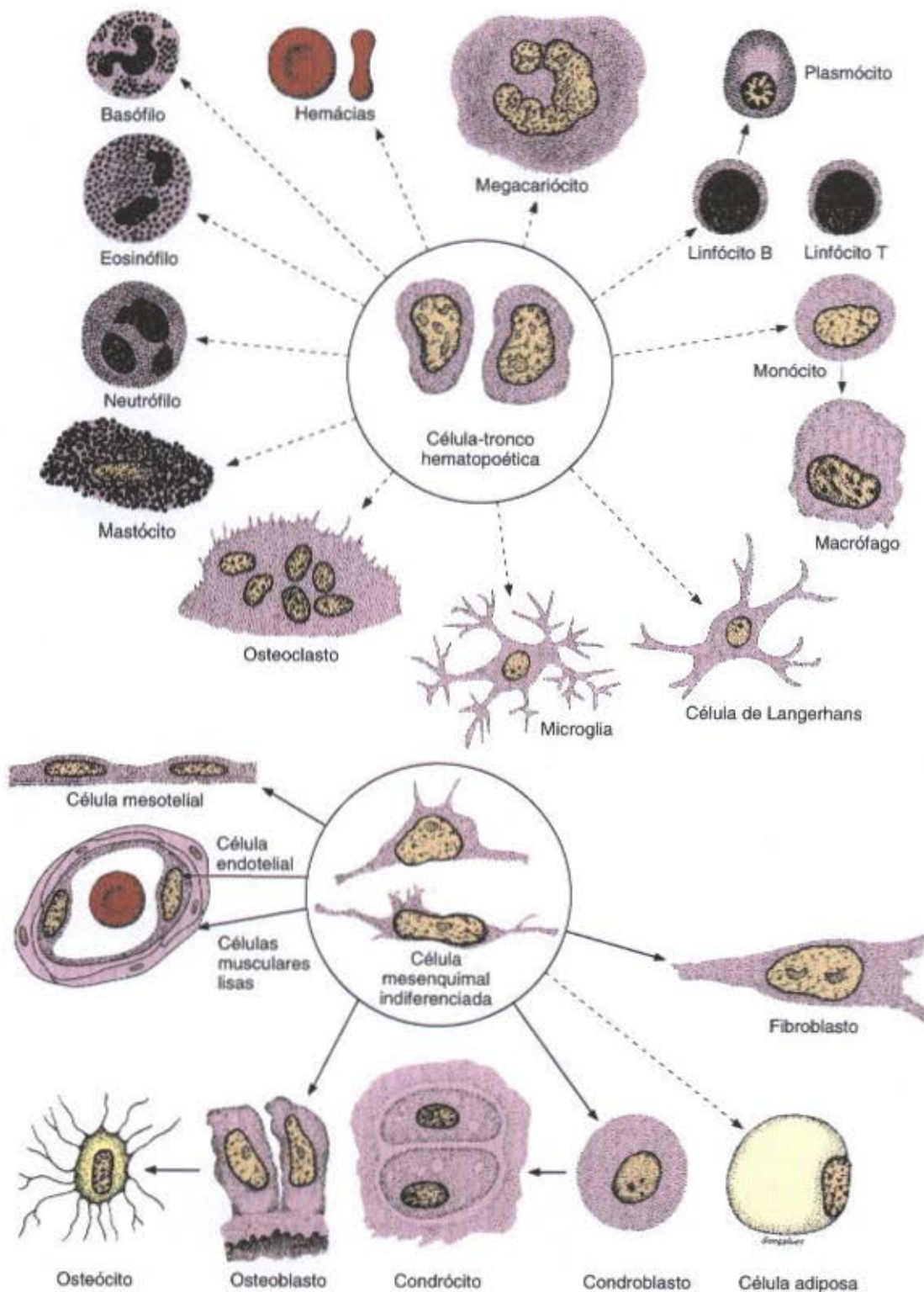



Fig. 5.1 Representação simplificada das linhagens de células do tecido conjuntivo derivadas de uma célula mesenquimal embrionária multipotente. As setas interrompidas indicam que existe um tipo intermediário de célula entre os exemplos ilustrados. Observe que o esquema não representa a proporção real do tamanho das células, por exemplo, adipócitos, megacariócitos e osteoclastos são células significantemente maiores do que as demais células ilustradas no esquema.

Tabela 5.1 Funções das células do tecido conjuntivo

Tipo de Célula	Atividade mais Representativa	Função mais Representativa
Fibroblastos e condrócitos	Produção de fibras e substância fundamental	Estrutural
Plasmócito	Produção de anticorpos	Imunológica (defesa)
Linfócitos (vários tipos)	Produção de células imunocompetentes	Imunológica (defesa)
Eosinófilo	Participação em reações alérgicas; imunológica (defesa)	Modulação da atividade dos mastócitos e de processos inflamatórios
Neutrófilo	Fagocitose de substâncias e organismos estranhos (bactéria)	Defesa
Macrófago	Secreção de citocinas e outras moléculas para outras células	Defesa, fagocitose de substâncias estranhas e bactérias, processadora e apresentadora de antígenos
Mastócitos e basófilos	Liberação de moléculas farmacologicamente ativas	Defesa (participação em reações alérgicas)
Célula adiposa	Estocagem de gordura neutra	Reserva de energia, produção de calor

fracamente corado, com cromatina fina e nucléolo proeminente. O citoplasma é rico em retículo endoplasmático rugoso, e o aparelho de Golgi é bem desenvolvido (Fig. 5.5).

Os fibrócitos (Fig. 5.3) são menores do que os fibroblastos e tendem a um aspecto fusiforme. Possuem poucos prolongamentos citoplasmáticos e o núcleo é menor, mais escuro e mais alongado do que o do fibroblasto. Seu citoplasma é acidófilo, com pouca quantidade de retículo endoplasmático rugoso.

Os fibroblastos raramente se dividem nas pessoas adultas, exceto quando o organismo requer fibroblastos adicionais.

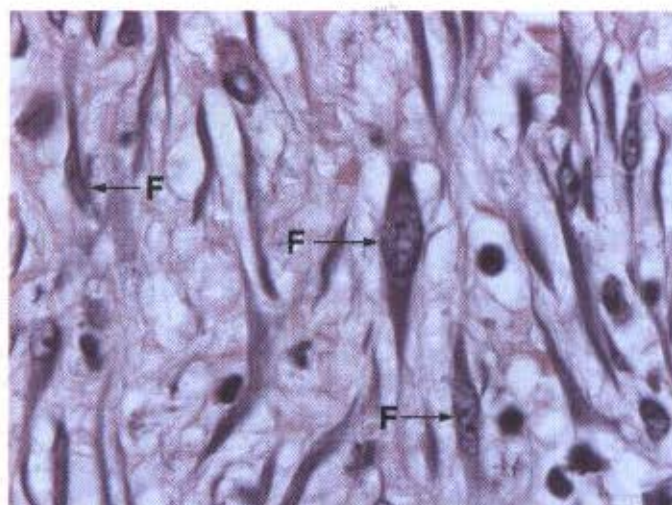
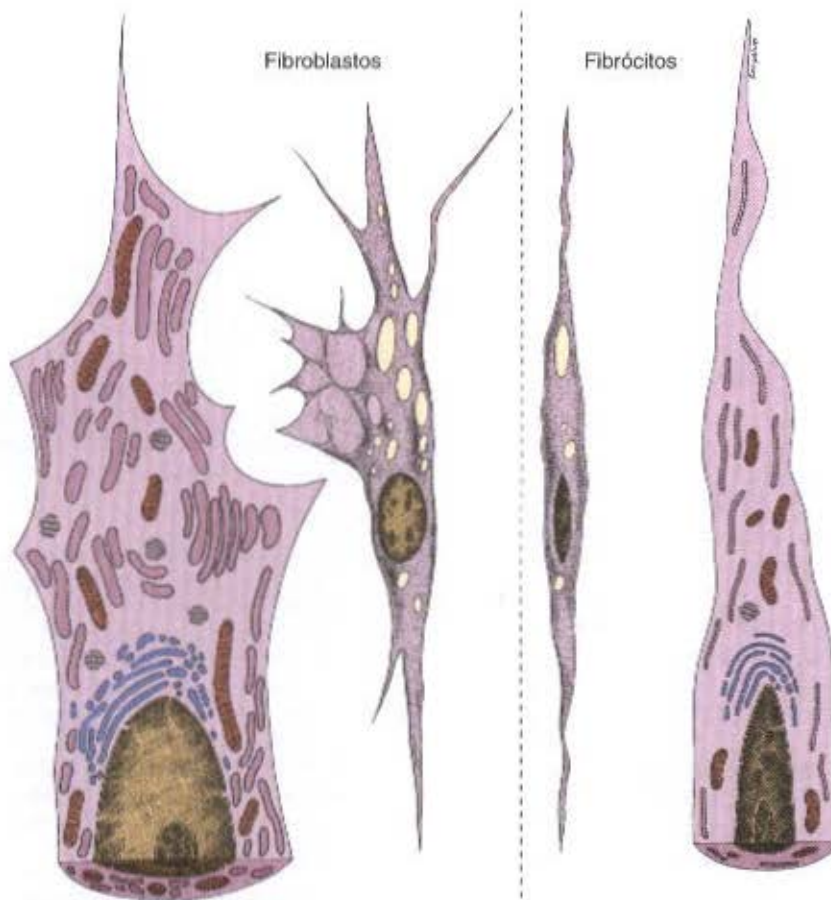



Fig. 5.2 Corte histológico de tecido conjuntivo frouxo mostrando vários fibroblastos (F) ativos com núcleo grande, nucléolo evidente e citoplasma abundante e basófilo (ver também Fig. 5.4). Observe os inúmeros prolongamentos citoplasmáticos dos fibroblastos (setas) que se destacam entre as fibrilas finas de colágeno. Coloração: Hematoxilina-eosina. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

APLICAÇÃO MÉDICA

A capacidade regenerativa dos tecidos conjuntivos é claramente observada quando os tecidos são destruídos por lesões inflamatórias ou traumáticas. Nesses casos, os espaços deixados pela lesão em tecidos cujas células não são capazes de se regenerar (p. ex., músculo cardíaco) são preenchidos por uma cicatriz de tecido conjuntivo. A cicatrização de incisões cirúrgicas depende da capacidade do tecido conjuntivo de se regenerar. A principal célula envolvida na cicatrização é o fibroblasto.

Com estímulos adequados, como durante a cicatrização, os fibrócitos revertem para o estado de fibroblastos, reativando sua capacidade de síntese. Na reparação das feridas, observam-se células conhecidas como **miofibroblastos**, que exibem características de fibroblastos e de células musculares lisas. Os miofibroblastos possuem a maioria das características dos fibroblastos mas contêm uma quantidade aumentada de filamentos de actina e de miosina, que são abundantes nas células musculares lisas. Sua atividade contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões, processo conhecido como **contração da ferida**.

ig. 5.3 Fibroblastos quiescentes são células alongadas com finas projeções citoplasmáticas e cromatina condensada. Coloração: ararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.

ig. 5.4 Desenho esquemático de fibroblastos ativos (esquerda) e fibroblastos quiescentes (direita), mostrando a morfologia externa a ultra-estrutura dessas células. Os fibroblastos que estão ativamente envolvidos na síntese de moléculas possuem maior quanti-ade de mitocôndrias, gotas de lípides, complexo de Golgi e retículo endoplasmático rugoso do que os fibroblastos quiescentes, reqüentemente chamados fibrócitos.

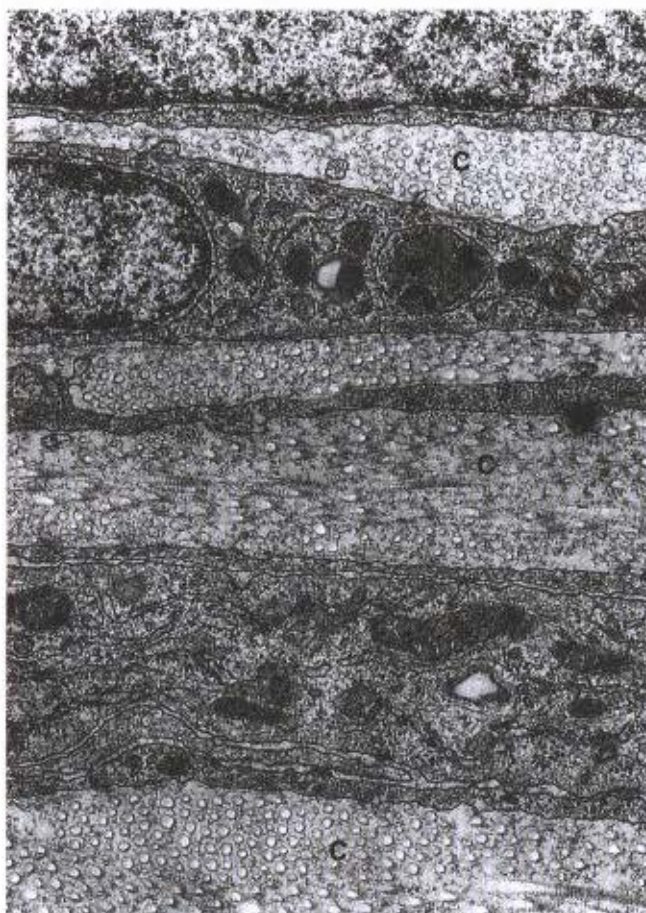



Fig. 5.5 Micrografia eletrônica mostrando porções de fibroblastos alongados do tecido conjuntivo denso. Abundância em mitocôndrias, retículo endoplasmático rugoso e vesículas distinguem estas células dos fibrócitos. Estratos múltiplos de fibrilas de colágeno (c) são arranjados entre os fibroblastos. Médio aumento.

Macrófagos e o Sistema Fagocitário Mononuclear

Os macrófagos foram descobertos e inicialmente caracterizados graças à sua capacidade de fagocitose. Os macrófagos possuem características morfológicas muito variáveis que dependem de seu estado de atividade funcional e do tecido que habitam. Medem entre 10 e 30 μm de diâmetro e usualmente possuem um núcleo oval ou em forma de rim localizado excentricamente.

Quando corantes vitais como o azul-tripan ou tinta nanquim são injetados em animais, os macrófagos fagocitam e acumulam o corante em seu citoplasma na forma de grânulos ou vacúolos visíveis ao microscópio de luz (Fig. 5.6).

Ao microscópio eletrônico eles são caracterizados por apresentar uma superfície irregular com protrusões e indentações que caracterizam sua grande atividade de pinocitose e fagocitose. Geralmente possuem um complexo de Golgi bem desenvolvido, muitos lisossomos e um retículo rugoso proeminente (Figs. 5.7 e 5.8).

Os macrófagos derivam de células precursoras da medula óssea que se dividem produzindo os **monócitos**, os quais circulam no sangue. Em uma segunda etapa, estas

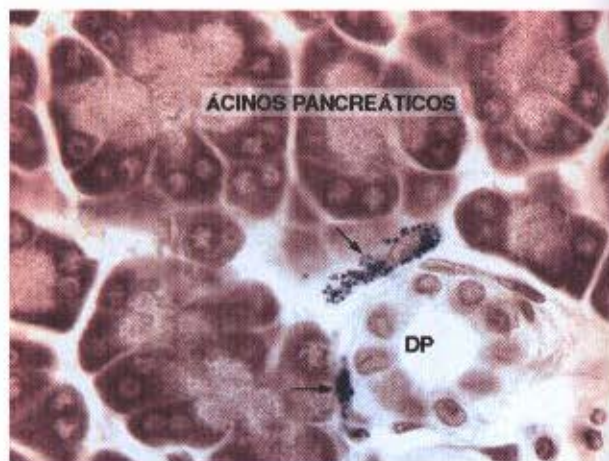



Fig. 5.6 Corte histológico de pâncreas de um rato injetado com o corante vital azul tripan. Observe que dois macrófagos (setas) situados ao redor de um ducto pancreático (DP) fagocitaram e acumularam o corante em grânulos citoplasmáticos (fagossomos). Coloração: Hematoxilina e eosina. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

células cruzam as paredes de vênulas pericíticas e capilares e penetram no tecido conjuntivo, onde amadurecem e adquirem as características morfológicas de **macrófagos**. Desta maneira, monócitos e macrófagos são a mesma célula em diferentes estágios de maturação. Os macrófagos dos tecidos podem proliferar localmente produzindo novas células.

Os macrófagos estão distribuídos na maioria dos órgãos e constituem o **sistema fagocitário mononuclear** (Tabela 5.2). São células de vida longa e podem sobreviver por meses nos tecidos. Em certas regiões, os macrófagos recebem nomes especiais, por exemplo, células de Kupffer no fígado, microglia no sistema nervoso central, células de Langerhans na pele e osteoclastos no tecido ósseo. O processo de transformação de monócito-macrófago resulta em um aumento no tamanho da célula e em um aumento na síntese de proteína. Durante o processo, aumentam o aparelho de Golgi, bem como o número de lisossomos, microtúbulos e microfilamentos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Quando adequadamente estimulados, os macrófagos podem aumentar de tamanho e se arranjar em grupos formando células **epitelióides** (por se assemelharem levemente a células epiteliais), ou ainda várias células podem fundir-se para formar **células gigantes de corpo estranho.** Estes dois tipos especiais de células só são vistos em condições patológicas (Fig. 5.9).

Os macrófagos atuam como elementos de defesa. Eles fagocitam restos celulares, elementos anormais da matriz extracelular, células neoplásicas (cancerosas), bactérias e elementos inertes que penetram no organismo. Os macrófagos também são células secretoras capazes de produzir uma impressionante variedade de substâncias que participam nas funções de defesa e reparo dos tecidos.

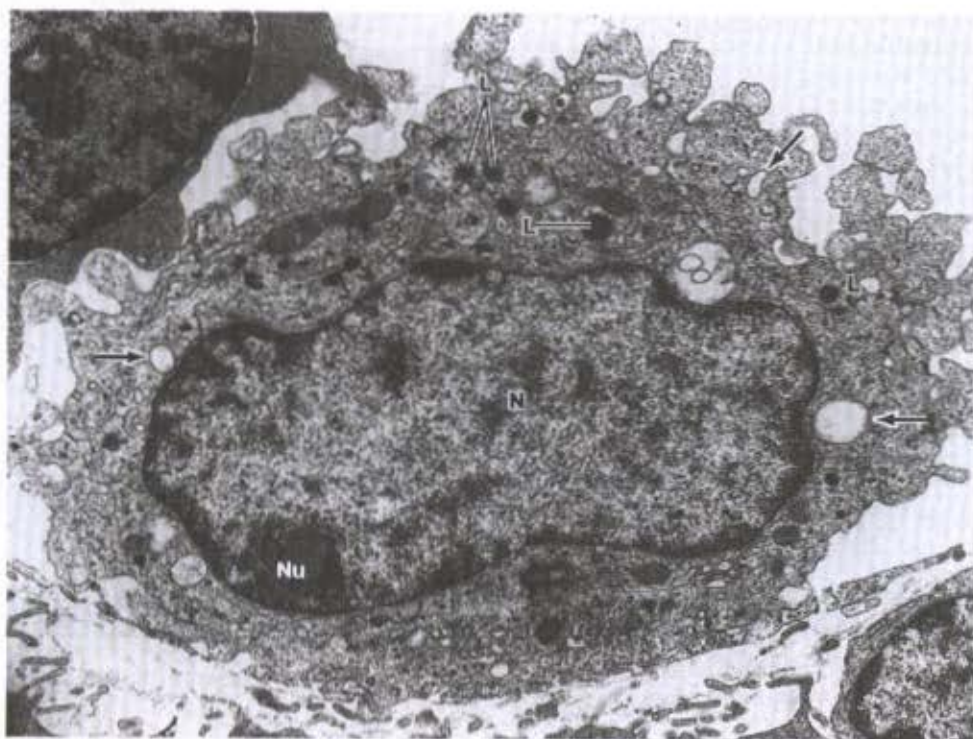



Fig. 5.7 Micrografia eletrônica de um macrófago. Observe lisossomos secundários (L), núcleo (N) e nucléolo (Nu). As setas indicam vacúolos de fagocitose.

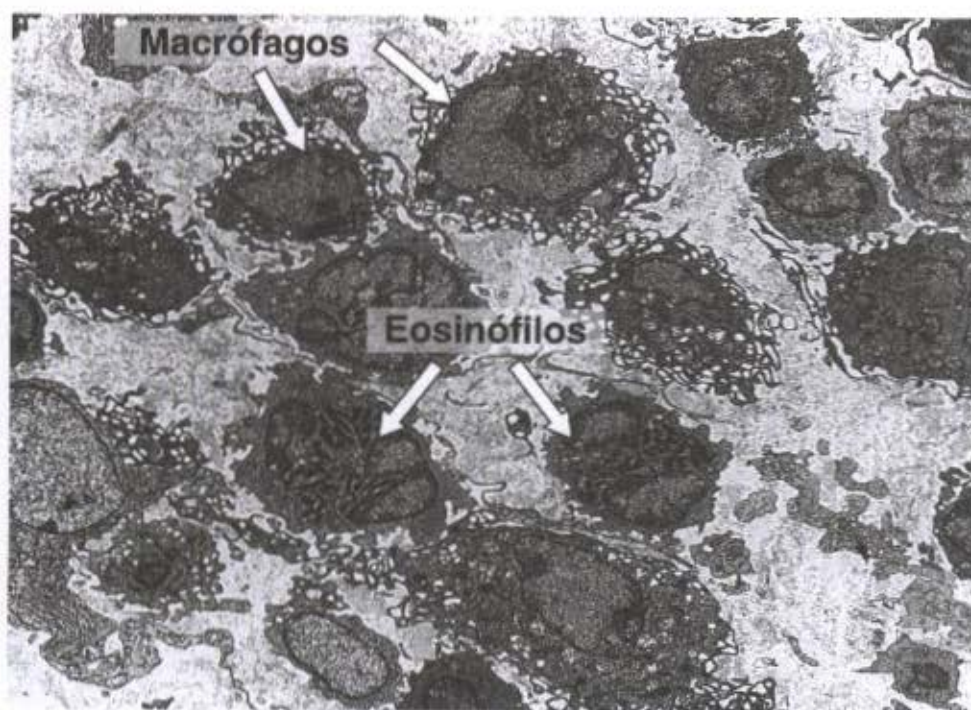



Fig. 5.8 Micrografia eletrônica de vários macrófagos e dois eosinófilos em uma região adjacente a um tumor. Esta figura ilustra a participação de macrófagos na reação dos tecidos à invasão pelo tumor.

Tabela 5.2 Distribuição e principais funções das células do sistema fagocitário monuclear

Tipo Celular	Localização	Principal Função
Monócito	Sangue	Precursor dos macrófagos
Macrófago	Tecido conjuntivo, órgãos linfóides, pulmão, medula óssea	Produção de citocinas, fatores quimiotáticos e várias outras moléculas que participam da inflamação (defesa), do processamento e da apresentação de antígenos
Célula de Kupffer	Fígado	Igual aos macrófagos
Micróglia	Sistema nervoso central e periférico	Igual aos macrófagos
Célula de Langerhans	Pele	Processamento e apresentação de antígeno
Célula Dendrítica	Linfonodo	Processamento e apresentação de antígeno
Osteoclasto	Osso (fusão de vários macrófagos)	Digestão do osso
Célula Gigante Multinucleada	Tecido conjuntivo (fusão de vários macrófagos)	Segregação e digestão de corpos estranhos

Participam ainda dos processos de digestão parcial e da apresentação de antígenos (ver Cap. 14). Um exemplo típico de células processadoras de antígeno é o macrófago que está presente na epiderme da pele, chamado célula de Langerhans (ver Cap. 18). Embora os macrófagos sejam as principais células apresentadoras de antígenos, outras células, tais como fibroblastos, endotélio, astrócitos e células epiteliais da tireóide, quando submetidas a situações especiais, também são capazes de desempenhar este tipo de função. Os macrófagos também participam nos processos de defesa imunológica (resistência mediada por células) contra infecção por bactérias, protozoários, fungos e metazoários (p. ex., parasitoses por vermes); na defesa imunológica a tumores; e na produção extra-hepática de bile, metabolismo de gordura e ferro e na destruição de eritrócitos envelhecidos.

Quando estimulados (por injeção de substâncias estranhas ou por infecções), os macrófagos passam por modificações morfológicas e metabólicas, sendo chamados de **macrófagos ativados**. Estas células adquirem novas características ativando seu metabolismo e aumentando sua capacidade de matar, fagocitar e digerir partículas estranhas através da ativação de suas enzimas lisossômicas.

Os macrófagos têm papel importante na remoção de restos celulares e componentes extracelulares alterados formados durante os processos de involução fisiológica. Por exemplo, durante a gestação o útero aumenta de tamanho e sua parede se torna espessa. Imediatamente após o parto, este órgão sofre uma involução durante a qual parte de seus tecidos são destruídos pela ação de macrófagos.

Os macrófagos também são células secretoras produzindo várias substâncias que participam dos processos inflamatórios e reparação dos tecidos (p. ex., colagenases), além de serem capazes de destruir células tumorais.

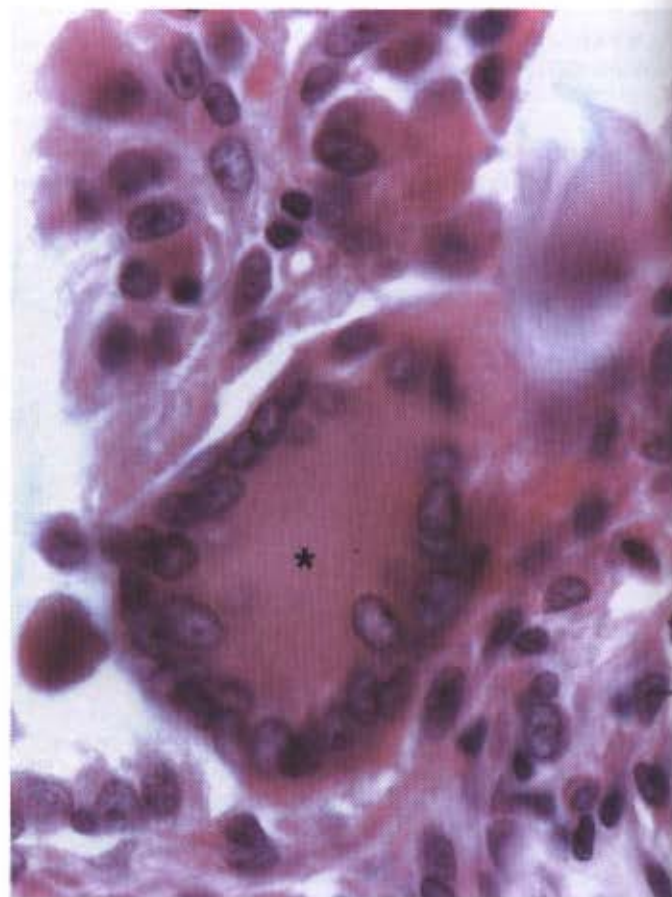



Fig. 5.9 Corte histológico de pele de rato mostrando uma célula gigante (*) formada pela fusão de vários macrófagos. Coloração: Hematoxilina e eosina. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

ig. 5.10 Corte histológico de língua de rato. Observe vários astócitos no tecido conjuntivo que envolve as células muscula- es e vasos sanguíneos. Coloração: Pararrosanilina e azul de to- idina. Médio aumento.

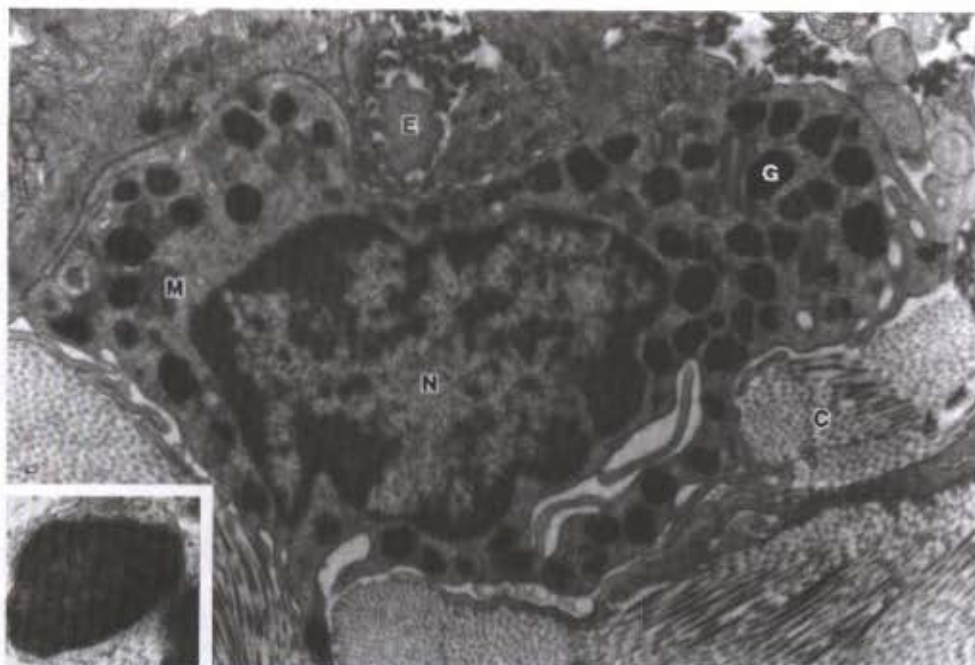
lastócitos

mastócito maduro é uma célula globosa, grande e com itoplasma repleto de grânulos que se coram intensamen- . O núcleo é pequeno, esférico e central e de difícil observação por estar freqüentemente encoberto pelos grânulos citoplasmáticos (Fig. 5.10).

Seus grânulos secretores são elétron-densos, heterogêneos (Fig. 5.11) e contêm mediadores químicos como a histamina e glicosaminoglicanas. Os mastócitos colaboram com as reações imunes e têm um papel fundamental na inflamação, nas reações alérgicas e na expulsão de parasitas.

Os grânulos dos mastócitos são metacromáticos devido à alta concentração de radicais ácidos presentes nos glicosaminoglicanas (heparina ou condroitim sulfatado). **Metacromasia** é a propriedade que tem certas moléculas de mudar a cor de alguns corantes básicos (p. ex., azul de toluidina). Neste caso, a estrutura contendo a molécula metacromática se cora de cor diferente (púrpura-vermelho) daquela do corante utilizado (azul). Outros constituintes dos grânulos dos mastócitos são a histamina, a qual promove um aumento da permeabilidade vascular, importante na inflamação, proteases neutras e o fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia, mais conhecido pela sigla ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*). Os mastócitos secretam também alguns leucotrienos (C4, D4, E4) ou SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*), porém estas substâncias não existem pré-formadas na célula. Elas são sintetizadas a partir dos fosfolipídios da membrana plasmática e imediatamente liberadas para o meio extracelular quando o mastócito recebe sinais apropriados, como por exemplo a interação com fibroblastos. As moléculas produzidas pelos mastócitos atuam localmente como secreções do tipo parácrina.

Embora sejam morfologicamente semelhantes, existem no tecido conjuntivo pelo menos duas populações de mastócitos. Um tipo é denominado de **mastócito do tecido conjuntivo**, encontrado na pele e cavidade perito-

g. 5.11 Micrografia eletrônica de mastócito humano. Os grânulos (G) contêm heparina e histamina. Observe que os grânulos apre- ntam estrutura irregular. M, mitocôndria; C, fibrilas de colágeno; E, fibrilas elásticas; N, núcleo. A micrografia menor mostra em ande aumento o aspecto heterogêneo dos grânulos. (Cortesia de MC Williams.)

neal, e seus grânulos contêm uma substância anticoagulante, a heparina. O segundo tipo é denominado de **mastócito da mucosa** e está presente na mucosa intestinal e pulmões e seus grânulos contêm condroitim sulfatado em vez de heparina.

Os mastócitos se originam de células precursoras hematopoéticas (produtoras de sangue) situadas na medula óssea. Estes mastócitos imaturos circulam no sangue, cruzam a parede de vênulas e capilares e penetram nos tecidos, onde vão proliferar e se diferenciar. Embora sejam, em muitos aspectos, semelhantes aos leucócitos basófilos, os mastócitos se originam de uma célula-tronco diferente.

A superfície dos mastócitos contém receptores específicos para imunoglobulina E (IgE), produzida pelos plasmócitos. A maior parte das moléculas de IgE fixa-se na superfície dos mastócitos e dos granulócitos basófilos; muito pouco permanece no plasma.

APLICAÇÃO MÉDICA

A liberação de mediadores químicos armazenados nos mastócitos promove reações alérgicas denominadas **reações de hipersensitividade imediata**, porque ocorrem dentro de pouco minutos após a penetração do antígeno em indivíduos previamente sensibilizados pelo mesmo antígeno. Existem muitos exemplos de reações de hipersensibilidade imediata, porém o choque anafilático é o exemplo mais drástico, sendo potencialmente uma ocorrência fatal.

O processo de anafilaxia consiste na seguinte seqüência de eventos: a primeira exposição ao antígeno (alérgeno), tal como veneno de abelha, resulta na produção de IgE, uma classe de imunoglobulina (anticorpo), pelos plasmócitos. A IgE liga-se avidamente à superfície dos mastócitos. A segunda exposição ao mesmo antígeno resulta na ligação do antígeno à IgE presa à superfície do mastócito. Este evento dispara a secreção de grânulos dos mastócitos liberando histamina, leucotrienos, ECF-A e heparina (Fig. 5.12). A degranulação dos mastócitos também ocorre por ação de moléculas do complemento que participam nas reações imunes citadas no Cap. 14. A histamina causa contração do músculo liso (principalmente dos bronquíolos), além de dilatação e aumento de permeabilidade, principalmente em vênulas pós-capilares. Após a liberação para o espaço extracelular, a histamina é imediatamente inativada. Leucotrienos produzem lentas contrações do músculo liso e ECF-A atrai eosinófilos do sangue. Embora a heparina tenha ação anticoagulante, em humanos durante o choque anafilático não há alteração na formação do coágulo. Os mastócitos são amplamente distribuídos pelo corpo, porém são particularmente abundantes na derme e nos tratos digestivo e respiratório.

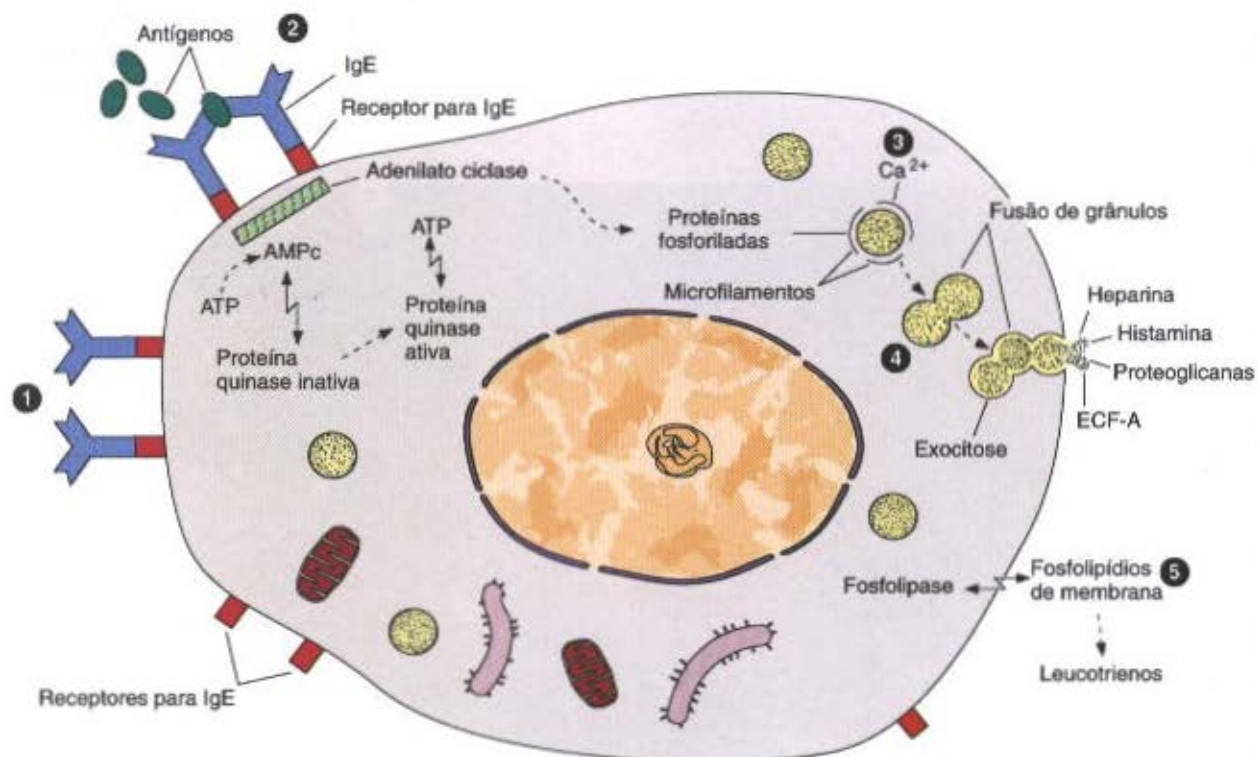



Fig. 5.12 Mecanismo de secreção pelos mastócitos. **1:** Moléculas de IgE ligam-se a receptores de superfície celular. **2:** Após a segu exposição ao antígeno (p. ex., veneno de abelha), as moléculas de IgE presas aos receptores ligam-se ao antígeno. Esta ligação at a adenil ciclase e resulta na fosforilação de certas proteínas. **3:** Ao mesmo tempo, há uma entrada de Ca^{2} na célula. **4:** Este eve promove a fusão de grânulos citoplasmáticos específicos e a exocitose de seu conteúdo. **5:** Além disso, fosfolipases atuam nos fo lípides da membrana produzindo leucotrienos. O processo de extrusão não lesa a célula, a qual permanece viável e sintetiza no grânulos. ECF-A, *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis.*

lasmócitos

s plasmócitos são células grandes e ovóides que possu-m um citoplasma basófilo que reflete sua riqueza em re-culo endoplasmático rugoso (Figs. 5.13 a 5.15). O comple-o de Golgi e os centríolos se localizam em uma região róxima do núcleo, a qual aparece clara nas preparações istológicas rotineiras.

O núcleo dos plasmócitos é esférico e excêntrico e contém grumos de cromatina que se alternam regularmente com áreas claras em um arranjo que lembra raios de carroça. Os plasmócitos são pouco numerosos no tecido conjuntivo normal, exceto nos locais sujeitos à penetração de bactérias e proteínas estranhas, como a mucosa intestinal, sendo abundantes nas inflamações crônicas (onde predominam plasmócitos, linfócitos e macrofágos).

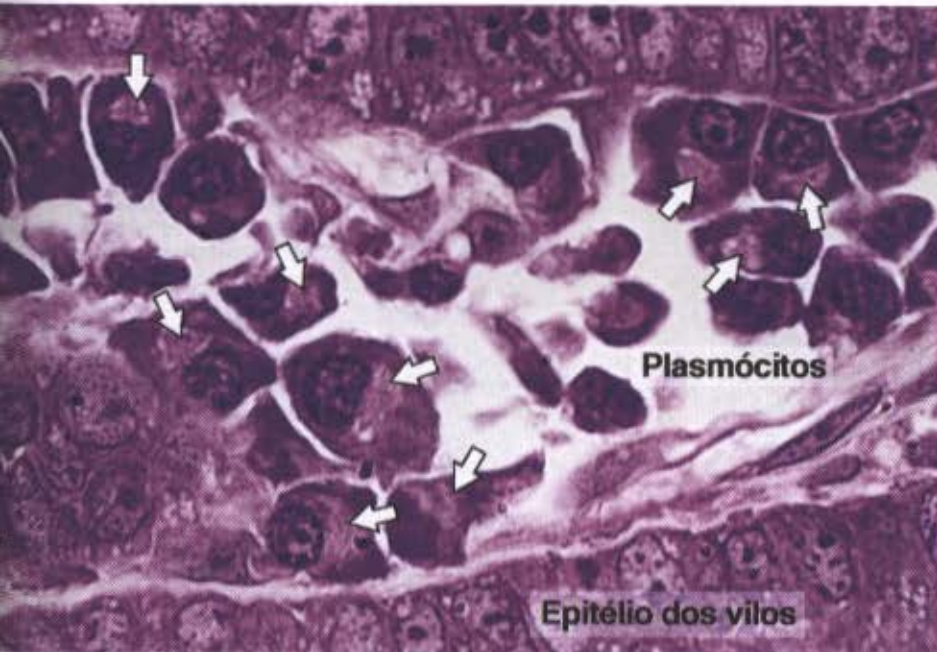



Fig. 5.13 Porção de um vilo intestinal que apresenta um processo inflamatório crônico. Um conjunto de plasmócitos caracterizado por seu tamanho, abundante citoplasma basófilo (retículo endoplasmático rugoso) envolvido na síntese e glicosilação inicial dos anticorpos. O complexo de Golgi (setas) é desenvolvido e é o local onde ocorre a glicosilação terminal dos anticorpos (glicoproteínas). Os plasmócitos produzem anticorpos que participam de modo importante nas reações imunes. Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.

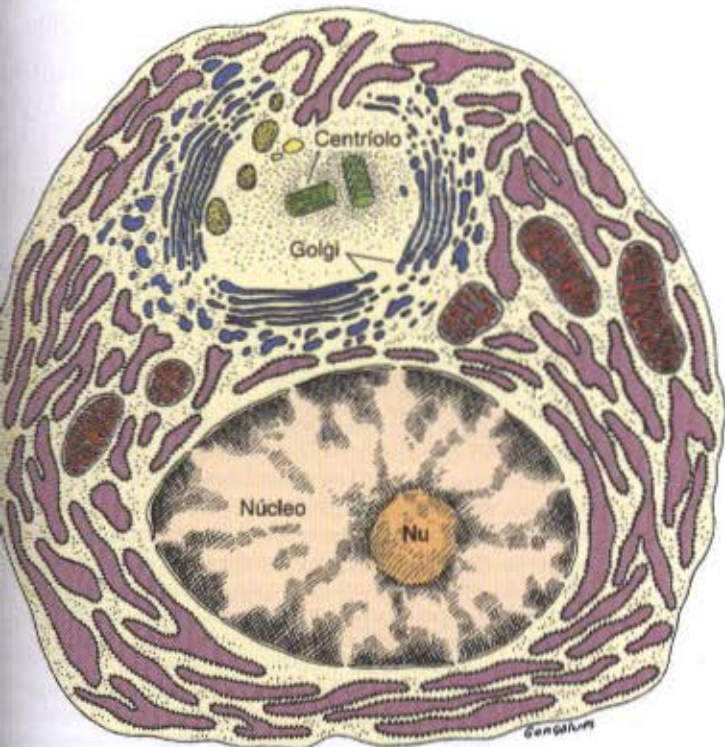



Fig. 5.14 Ultra-estrutura de um plasmócito. A célula contém um retículo endoplasmático bem desenvolvido, com cisternas dilatadas contendo imunoglobulinas (anticorpos). Nos plasmócitos a secreção protéica não forma grânulos de secreção. Nucléolo (Nu). (Redesenhado e reproduzido com permissão de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

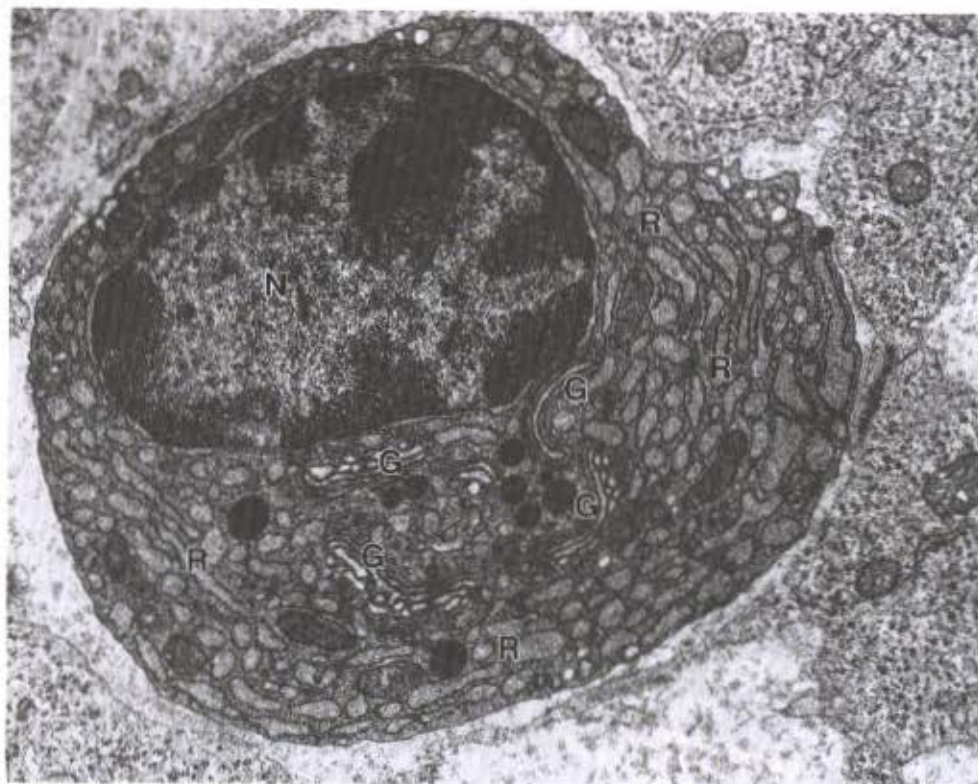



Fig. 5.15 Micrografia eletrônica de um plasmócito mostrando seu retículo endoplasmático muito desenvolvido (R) e com cisternas dilatadas pela abundância de proteínas no seu interior (imunoglobulinas). Quatro perfis de complexo de Golgi (G) são observados na região do centro celular, próximo ao núcleo (N). Pequeno aumento. (Cortesia de P. Abrahamsohn.)

APLICAÇÃO MÉDICA

Os plasmócitos são células derivadas dos linfócitos B e são responsáveis pela síntese de anticorpos. Anticorpos são imunoglobulinas produzidas em resposta à penetração de moléculas estranhas, que recebem o nome de antígenos. Cada anticorpo formado é específico para o antígeno que provocou sua formação e se combina especificamente com o mesmo, embora algumas vezes possa combinar-se com outro antígeno que tenha configuração molecular muito semelhante. Os efeitos da reação antígeno-anticorpo são muito variados, podendo neutralizar as ações prejudiciais que o antígeno teria sobre o organismo. Quando o antígeno é uma toxina (tetânica, diftérica), pode perder sua capacidade de causar dano ao organismo, ao se combinar com o respectivo antígeno.

Células Adiposas

Células adiposas são células do tecido conjuntivo que se tornaram especializadas no armazenamento de energia na forma de triglicérides (gorduras neutras), que serão descritas logo adiante, no tecido adiposo (Cap. 6).

Leucócitos

Os leucócitos ou glóbulos brancos são constituintes normais dos tecidos conjuntivos, vindos do sangue por migração (diapedese) através da parede de capilares e vênulas (Fig. 5.16).

A diapedese aumenta muito durante as invasões locais de microrganismos, uma vez que os leucócitos são células especializadas na defesa contra microrganismos agressores. A inflamação é uma reação celular e vascular contra substâncias estranhas, na maioria dos casos bactérias patogênicas ou substâncias químicas irritantes. Os sinais clássicos da inflamação foram descritos inicialmente por Celso (primeiro século após Cristo) como vermelhidão, inchaço, calor e dor. Muito tempo depois, a alteração da função foi adicionada como um quinto sinal da inflamação.

A inflamação se inicia com uma liberação local de **mediadores químicos da inflamação**, substâncias de diferentes origens (principalmente de células e proteínas do plasma sanguíneo) que induzem alguns dos eventos característicos da inflamação, como por exemplo **aumento do fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular**, **quimiotaxia** e **fagocitose.**

APLICAÇÃO MÉDICA

O aumento da permeabilidade vascular é causado pela ação de substâncias vasoativas; um exemplo é a histamina, a qual é liberada por mastócitos e leucócitos de basófilos. O aumento do fluxo do sangue e da permeabilidade vascular são responsáveis pelo inchaço local (edema), vermelhidão e calor. A dor é devida principalmente à ação de mediadores químicos nas terminações nervosas. **Quimiotaxia** (fenômeno pelo qual tipos específicos de células são atraídos por algumas moléculas) é responsável pela migração de grandes quantidades de tipos celulares específicos para as regiões de inflamação. Como conseqüência da quimiotaxia, leucócitos cruzam as paredes de vênulas e capilares pelo processo de diapedese, invadindo a área inflamada.

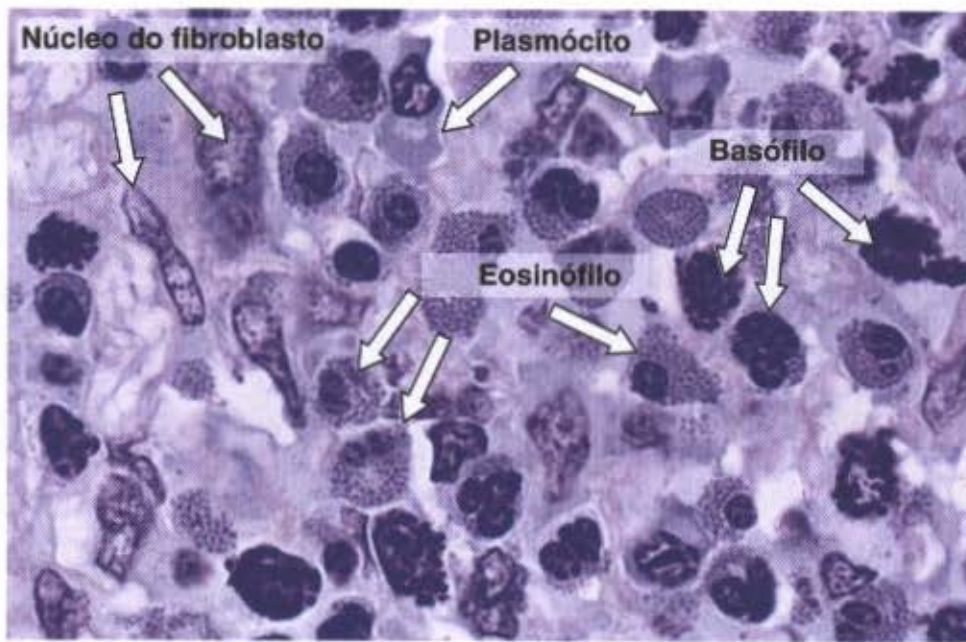



Fig. 5.16 Corte histológico de uma região de inflamação no intestino (lâmina própria) causada pelo parasitismo por neumatóide. Observe o acúmulo de eosinófilos e plasmócitos, os quais atuam principalmente no tecido conjuntivo, modulando o processo inflamatório. Coloração: Giemsa. Pequeno aumento.

Os leucócitos não retornam ao sangue depois de terem residido no tecido conjuntivo, com exceção dos linfócitos que circulam continuamente em vários compartimentos do corpo (sangue, linfa, tecidos conjuntivos, órgãos linfáticos). O Cap. 12 apresenta uma análise detalhada da estrutura e das funções dos leucócitos.

FIBRAS

As fibras de tecido conjuntivo são formadas por proteínas que se polimerizam formando estruturas muito alongadas. Os três tipos principais de fibras do tecido conjuntivo são as **colágenas**, as **reticulares** e as **elásticas**. As fibras colágenas e as fibras reticulares são formadas pela proteína **colágeno** e as fibras elásticas são compostas principalmente pela proteína **elastina**.

A distribuição destes três tipos de fibras varia nos diferentes tipos de tecidos conjuntivos. Na realidade existem dois sistemas de fibras: o sistema colágeno, constituído por fibras colágenas e reticulares, e o sistema elástico, formado pelas fibras elásticas, elaunínicas e oxitalânicas. Muitas vezes a propriedade do tecido é dada pelo tipo predominante de fibra, como é o caso do tecido elástico, variedade de tecido conjuntivo dotado de grande elasticidade, graças à sua riqueza em fibras elásticas.

O colágeno constitui um tipo de família de proteínas selecionadas durante a evolução para exercer diferentes funções (principalmente estruturais). Durante o processo de evolução dos organismos, a família de um grupo de proteínas estruturais influenciada pelo meio ambiente e pelas necessidades funcionais do organismo dos animais modificou-se e adquiriu variáveis graus de rigidez, elasticidade e força de tensão. Estas proteínas são conhecidas coletivamente como colágeno, e os principais exemplos dos vários tipos de colágeno são encontrados na pele, osso, cartilagem, músculo liso e lâmina basal.

O colágeno é o tipo mais abundante de proteína do organismo, representando 30% do seu peso seco. Os colágenos dos vertebrados constituem uma família de proteínas produzidas por diferentes tipos de células e se distinguem pela sua composição química, características morfológicas, distribuição, funções e patologias (Tabelas 5.3 e 5.4). Atualmente a família dos colágenos é composta por mais de vinte tipos geneticamente diferentes, dos quais os mais bem caracterizados estão apresentados na Tabela 5.3. De acordo com sua estrutura e função, os colágenos podem ser classificados nos seguintes grupos.

COLÁGENOS QUE FORMAM LONGAS FIBRILAS

As fibrilas longas de colágeno são formadas pela agregação de moléculas de colágeno do tipo I, II, III, V e IX, que se agregam para formar fibrilas claramente visíveis ao microscópio eletrônico (Fig. 5.17). O colágeno do tipo I é o mais abundante, sendo amplamente distribuído no organismo. Ele ocorre como estruturas classicamente denominadas de **fibrilas de colágeno** e que formam ossos, dentina, tendões, cápsulas de órgãos, derme etc.

COLÁGENOS ASSOCIADOS A FIBRILAS

Colágenos associados a fibrilas são estruturas curtas que ligam as fibrilas de colágeno umas às outras e a outros componentes da matriz extracelular. Pertencem a este grupo os colágenos do tipo IX e XII.

COLÁGENO QUE FORMA REDE

O colágeno cujas moléculas se associam para formar uma rede é o colágeno do tipo IV, um dos principais componentes estruturais das lâminas basais, onde tem o papel de aderência e de filtração.

Tabela 5.3 Tipos de colágeno

Tipo	Composição da Molécula	Estrutura	Microscopia de Luz	Tecidos Representativos	Principal Função
Colágenos que formam fibrilas					
I	$[\alpha1(I)]_2[\alpha2(I)]$	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Espesso, altamente birrefringente, fibrilas não argirófilas	Pele, tendão, osso, dentina	Resistência à tensão
II	$[\alpha1(II)]_3$	Molécula de 300 nm, período de 67 nm	Agregado frouxo de fibrilas, birrefringente	Cartilagem, corpo vítreo	Resistência à pressão
III	$[\alpha1(III)]_3$	Periodicidade de 67 nm	Fino, fracamente birrefringente, fibras argirófilas	Pele, músculo, vasos, freqüentemente junto com tipo I	Manutenção da estrutura de órgãos expansíveis
V	$[\alpha1(V)]_3$	Molécula de 390 nm Domínio N-terminal globular	Freqüentemente se associa a fibras de colágeno I	Tecidos fetais, pele, osso, placenta	Participa na função do tipo I
XI	$[\alpha1(XI)]$ $[\alpha2(XI)]$ $[\alpha3(XI)]$	Molécula de 300 nm	Fibras pequenas	Cartilagem	Participa na função do tipo II
Colágenos associados a fibrilas					
IX	$[\alpha1(IX)]$ $[\alpha2(IX)]$ $[\alpha3(IX)]$	Molécula de 200 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Cartilagem, corpo vítreo	Liga-se a glicosaminoglicanas; associado com colágeno tipo II
XII	$[\alpha1(II)]_3$	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Tendão embrionário e pele	Interage com colágeno tipo I
XIV	$[\alpha1(III)]_3$	Periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Pele fetal e tendão	
Colágeno que forma fibrilas de ancoragem					
VII	$[\alpha1(VII)]_3$	Molécula de 450 nm Domínios globulares	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Epitélio	Ancora a lâmina basal da epiderme ao estroma subjacente
Colágeno que forma rede					
IV	$[\alpha1(IV)]_2$ $[\alpha2(IV)]$ e outras	Rede bidimensional	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Todas as membranas basais	Suporta estruturas delicadas, filtração

COLÁGENO DE ANCORAGEM

O colágeno de ancoragem é do tipo VII e está presente nas fibrilas que ancoram as fibras de colágeno à lâmina basal (ver Fig. 4.4).

A **síntese de colágeno** foi inicialmente associada a um grupo restrito de células do conjuntivo como os fibroblastos, osteoblastos, condroblastos e osteoblastos. Atualmente, entretanto, existem suficientes evidências que mostram que vários outros tipos de células produzem esta proteína (Tabela 5.3). Os principais aminoácidos que constituem o colágeno são a glicina (33,5%), a prolina (12%) e a hidroxiprolina (10%). Alguns aminoácidos, como a **hidroxiprolina** e a **hidroxilosina**, são característicos do colágeno.

As fibrilas de colágeno são formadas pela polimerização de unidades moleculares alongadas denominadas **tropocolágeno**, que medem 280 nm de comprimento e 1,5 nm de espessura. O tropocolágeno consiste em três subunidades (cadeias polipeptídicas) arranjadas em tríplice hélice (Fig. 5.18). A seqüência de aminoácidos de todos os colágenos é caracteristicamente reconhecida por possuir o aminoácido **glicina** repetido a cada terceira posição da seqüência. Os vários tipos de colágeno resultam de diferenças na estrutura química destas cadeias polipeptídicas.

Tabela 5.4 Exemplos de distúrbios clínicos que resultam de defeito na síntese de colágeno

Distúrbio	Defeito	Sintomas
Ehlers-Danlos tipo IV	Falta de transcrição ou translação do colágeno tipo III	Ruptura da aorta e/ou do intestino
Ehlers-Danlos tipo VI	Falta da hidroxilação da lisina	Aumento da elasticidade da pele, ruptura do globo ocular
Ehlers-Danlos tipo VII	Diminuição da atividade da procolágeno peptidase	Aumento da mobilidade articular, luxações freqüentes
Escorbuto	Falta de vitamina C (co-fator para a prolina hidroxilase)	Ulceração da gengiva, hemorragias
Osteogenesis imperfecta	Mudança de um nucleotídeo no gene para colágeno tipo I	

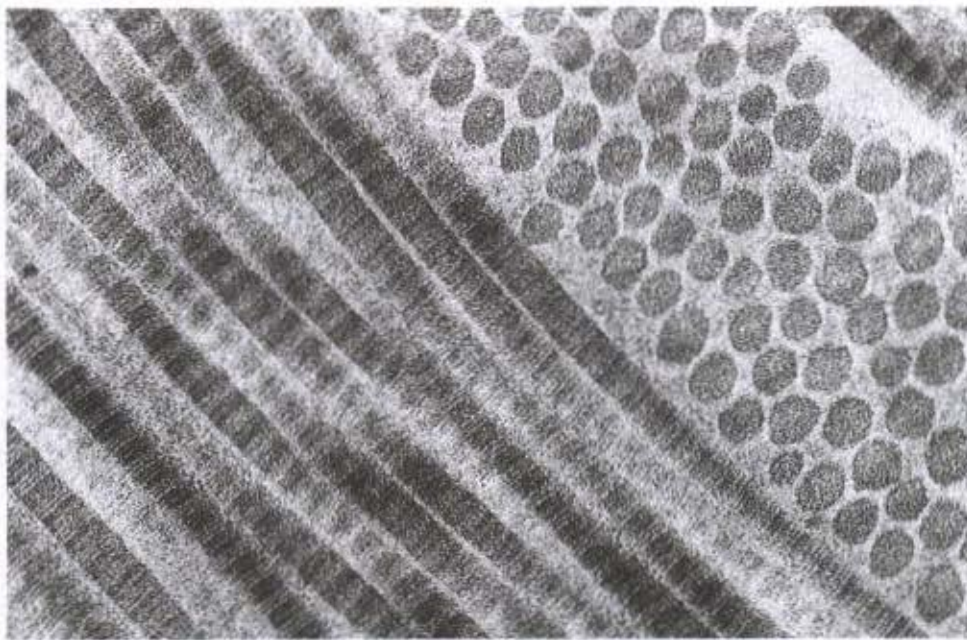



Fig. 5.17 Micrografia eletrônica de fibrilas colágenas humanas em cortes tranversais e longitudinais. Cada fibrila consiste em bandas claras e escuras que se alternam, as quais são subdivididas por estriações transversais. O espaço entre as fibrilas é preenchido por matriz extracelular fundamental. Grande aumento.

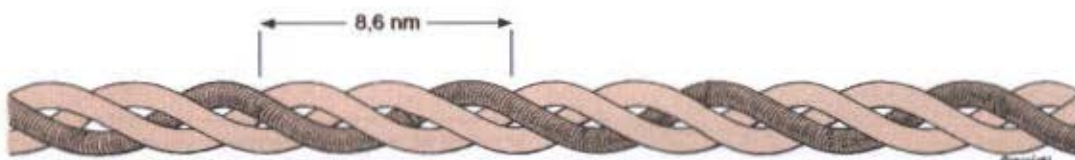



Fig. 5.18 Na forma mais abundante de colágeno do tipo I, cada molécula (tropocolágeno) é composta por duas cadeias peptídicas do tipo α1 e uma do tipo α2, cada uma delas com massa molecular de aproximadamente 100 kDa. As cadeias alfa são enroladas em alfa hélice com giro à direita, sendo mantidas juntas por pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Cada volta completa da hélice percorre uma distância de 8,6 nm. Cada molécula de tropocolágeno tem 280 nm de comprimento de 1,5 nm de espessura.

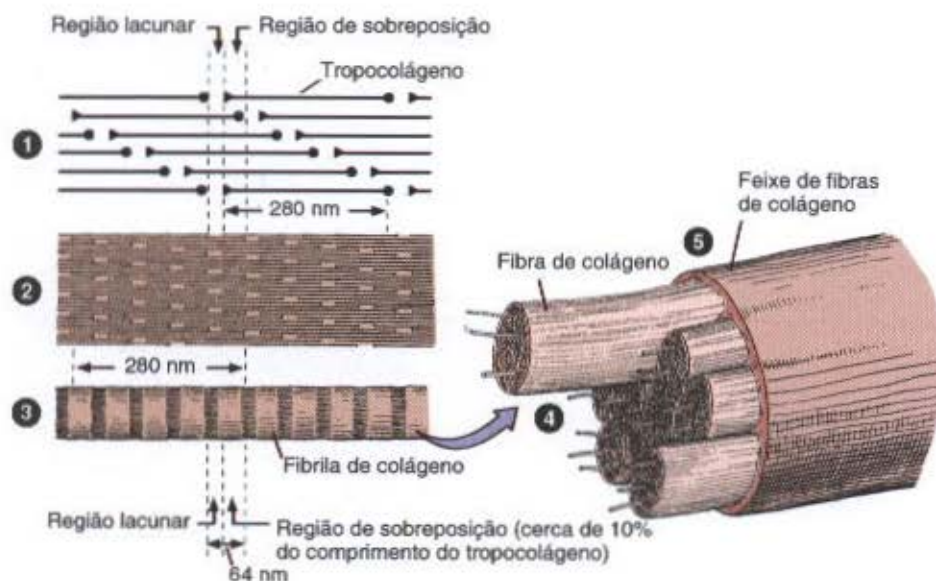



Fig. 5.19 Desenho esquemático mostrando como as moléculas de colágeno (tropocolágeno) se agregam para formar fibrilas, fibras e feixes. Cada uma das unidades de tropocolágeno mede 280 nm de comprimento e se sobrepõem umas às outras (**1**). Este arranjo resulta em regiões de sobreposição e regiões lacunares (**2**) que resultam na estriação transversal característica da fibrila de colágeno com faixas claras e escuras que se alternam a cada 64 nm, como observado ao microscópio eletrônico (**3**). Os agregados de fibrilas formam as fibras (**4**) que tornam a se agregar para formar os feixes (**5**) rotineiramente denominados de fibras de colágeno. O colágeno do tipo III usualmente não forma fibras.

Nos colágenos tipo I, II e III as moléculas de tropocolágeno se agregam em subunidades (microfibrilas) que se juntam para formar **fibrilas.** Pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas são importantes para a união destas moléculas. Posteriormente, esta união é reforçada pela formação de ligações co-valentes, catalisadas pela atividade da enzima lisil oxidase, que oxida moléculas do aminoácido lisina, estabelecendo pontes entre elas.

As fibrilas de colágeno são estruturas finas e alongadas com diâmetro variável (20 a 90 nm) e que podem atingir vários micrômetros de extensão. Elas possuem estriações transversais com uma periodicidade característica de 64 nm determinada pela sobreposição das moléculas de tropocolágeno (Fig. 5.19). As faixas escuras resultam da presença, nestas regiões das moléculas, de aminoácidos ricos em radicais químicos livres e que, por isso, retêm uma maior quantidade de contraste (geralmente chumbo) utilizado na preparação dos tecidos para estudos ao microscópio eletrônico. Nos colágenos do tipo I e do tipo III, estas fibrilas se associam para formar **fibras** (Fig. 5.19). O colágeno do tipo II, presente na cartilagem, forma fibrilas, mas não forma fibras (Fig. 5.20). O colágeno do tipo IV, presente nas lâminas basais, não forma fibrilas nem fibras. Neste tipo de colágeno as moléculas de tropocolágeno se associam de um modo peculiar formando uma trama complexa que lembra a estrutura de uma "tela de galinheiro".

Fig. 5.20 Micrografia eletrônica da matriz de cartilagem hialina mostrando fibrilas de colágeno do tipo II imersas em abundante substância fundamental. As estriações transversais das fibrilas não são muito nítidas por causa da interação do colágeno com proteoglicanas de condroitin sulfatado. No centro da imagem vê-se uma porção de um condrócito. Médio aumento.

Biossíntese do Colágeno Tipo I

Provavelmente porque as fibrilas de colágeno tipo I são as mais abundantes e amplamente distribuídas no organismo, sua biossíntese tem sido intensamente estudada. A biossíntese do colágeno envolve várias etapas (Fig. 5.21), algumas das quais são exclusivas do meio extracelular. As principais etapas da biossíntese do colágeno são:

1. De acordo com a codificação do RNAm, polirribossomos ligados à membrana do retículo endoplasmático rugoso sintetizam cadeias polipeptídicas (**preprocolágeno**), que crescem para o interior das cisternas. Logo após a liberação da cadeia na cisterna do retículo endoplasmático, o peptídio sinal é quebrado, formando-se o **procolágeno**.
2. À medida que estas cadeias (alfa) se formam, ocorre a hidroxilação de prolinas e da lisinas. Hidroxilisina e hidroxiprolina livres não são incorporadas às cadeias polipeptídicas. O processo de hidroxilação se inicia logo que a cadeia peptídica atinge certo comprimento e ain-

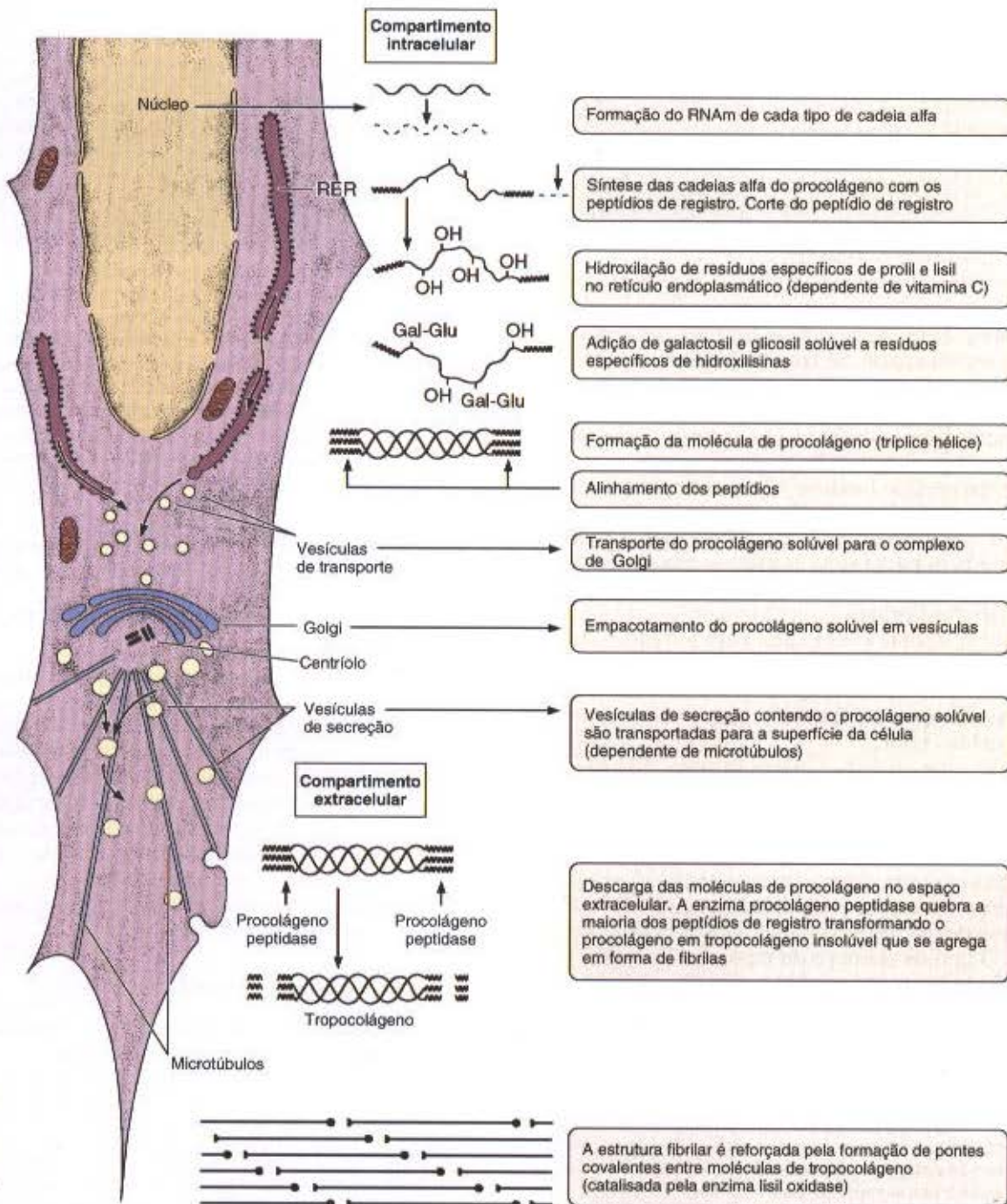



Fig. 5.21 Representação esquemática mostrando as etapas intracelulares da síntese do colágeno e a fibrilogênese do colágeno que ocorre no espaço extracelular.

da está ligada ao ribossomo e prossegue após a sua liberação na cisterna do retículo. Duas enzimas são envolvidas neste processo: a **prolina hidroxilase** e a **lisina hidroxilase**.

3. Tão logo a hidroxilisina se forma começa a sua **glicosilação**. Diferentes tipos de colágeno têm diferentes graus de glicosilação, porém todos eles possuem galactose ou glicosil galactose ligados à hidroxilisina.
4. Cada cadeia alfa é sintetizada com dois peptídios de registro em cada uma das extremidades amino e carboxil. Uma das funções destes peptídios é alinhar as cadeias peptídicas e por isto são chamados **peptídios de registro**. Os peptídios de registro garantem que as cadeias peptídicas se arranjem de maneira apropriada para formar a tríplice hélice que resulta na formação **da molécula de procolágeno**. Esta é uma molécula mais longa que o colágeno maduro, solúvel e que não se agrega, o que impede a formação de fibrilas de colágeno no interior da célula. O procolágeno é transportado em vesículas desde o Golgi até a membrana plasmática, de onde é exocitado para a matriz extracelular. Este processo depende de microtúbulos, que são um dos elementos do citoesqueleto (Cap. 2).
5. No meio **extracelular**, os peptídios de registro são removidos por proteases específicas chamadas **procolágeno peptidases**. Sem os peptídios de registro a molécula passa a ser chamada de **tropocolágeno**, sendo agora capaz de se polimerizar para formar fibrilas de colágeno. Os resíduos de hidroxiprolina formam pontes de hidrogênio entre as cadeias alfa, contribuindo para estabilizar a tríplice hélice do tropocolágeno.
6. Nos colágenos tipo I e III as fibrilas se agregam espontaneamente, para formar fibras. Certos proteoglicanos (decorin, fibromodulin) e glicoproteínas estruturais desempenham papel importante na agregação do tropocolágeno, determinando a espessura e o padrão de agregação das fibrilas.
7. A estrutura fibrilar é reforçada pela formação de ligações co-valentes entre as moléculas de tropocolágeno. Este processo é catalisado pela ação da enzima **lisil oxidase** (enzima que oxida a lisina), que também atua no espaço extracelular.

Os outros colágenos fibrilares provavelmente são formados de acordo com o mesmo padrão descrito para o colágeno tipo I, apenas com pequenas diferenças.

A síntese de colágeno envolve uma cascata própria de modificações bioquímicas pós-translacionais (que ocorrem após a síntese) da cadeia polipeptídica original. Todas estas modificações são críticas para a estrutura e a função do colágeno. O grande número de passos envolvidos na biossíntese do colágeno aumenta a possibilidade de defeitos durante o processo, quer seja por falha enzimática ou por processos patológicos.

APLICAÇÃO MÉDICA

A síntese de colágeno depende da expressão de vários genes e de vários eventos pós-translacionais. Não é, portanto, surpresa que um grande número de condições patológicas sejam diretamente atribuídas a uma síntese ineficiente ou anormal do colágeno.

A *osteogenesis imperfecta* decorre de mutação nos genes da cadeia α 1 (I) ou α 2 (II), sendo que em muitos casos se deve à deleção total ou parcial do gene 1 (I). Entretanto, a troca de um único aminoácido, particularmente da glicina, é suficiente para causar certos tipos de doenças. Isto porque para que a tríplice hélice se forme corretamente, o aminoácido glicina deve estar presente em cada terceira posição na cadeia polipeptídica.

Além destas patologias, várias outras doenças resultam do acúmulo exagerado de colágeno nos tecidos. Na **esclerose sistêmica progressiva** quase todos os órgãos podem apresentar um excessivo acúmulo de colágeno (**fibrose**). Isto ocorre principalmente na pele, trato digestivo, músculos e rins, causando grave transtorno funcional nos órgãos implicados. Outro tipo de fibrose é um espessamento localizado na pele, devido a um depósito excessivo de colágeno que se forma em cicatrizes da pele. Os **quelóides** ocorrem com mais freqüência em indivíduos da raça negra e são um problema muito difícil de ser resolvido clinicamente não somente pela desfiguração que promovem, como também pelo fato de que quase sempre reaparecem após serem removidos.

Deficiência em vitamina C (ácido ascórbico) leva ao escorbuto, doença caracterizada pela degeneração do tecido conjuntivo. Sem esta vitamina os fibroblastos produzem um colágeno defeituoso e não são capazes de repor o colágeno antigo. Este processo causa uma degeneração generalizada do tecido conjuntivo que se torna mais acentuada em áreas nas quais o colágeno deve ser renovado com mais freqüência. O ligamento periodontal que fixa os dentes no osso alveolar apresenta uma renovação relativamente alta do colágeno; conseqüentemente, este ligamento é marcadamente afetado pelo escorbuto, o qual leva à perda dos dentes de pacientes afetados. O ácido ascórbico é o co-fator para a enzima prolina hidroxilase, a qual é essencial para a síntese normal de colágeno. A Tabela 5.4 lista exemplos de algumas patologias causadas pela biossíntese deficiente de colágeno.

A renovação do colágeno é em geral muito lenta. Em certos órgãos como tendão e ligamentos o colágeno é muito estável; ao contrário, como mencionado acima, a renovação do colágeno é muito rápida no ligamento periodontal. Para ser renovado, é necessário que o colágeno seja primeiramente degradado. A degradação do colágeno é iniciada por enzimas específicas chamadas **colagenases.** Estas enzimas cortam a molécula de colágeno em duas partes, as quais são sensíveis a uma posterior degradação por proteases (enzimas que degradam proteínas) inespecificamente.

Fibras de Colágeno Tipo I

As fibras colágenas clássicas (feitas de colágeno tipo I) são as fibras mais numerosas no tecido conjuntivo. No estado fresco estas fibras têm cor branca, conferindo esta cor aos tecidos nos quais predominam. A cor branca dos tendões deve-se à riqueza em fibras colágenas.

Estas fibras são birrefringentes, pois são constituídas por moléculas alongadas arranjadas paralelamente umas às outras. Desse modo, quando examinadas ao microscópio de polarização, entre filtros polaróides, as fibras colágenas aparecem brilhantes contra um fundo escuro. Alguns co-

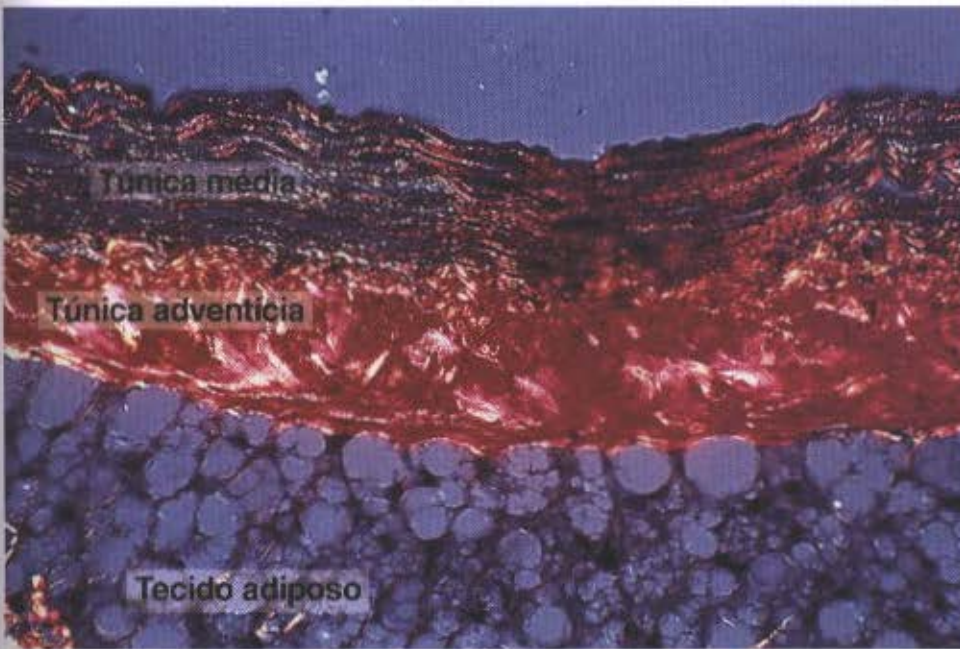



Fig. 5.22 Corte histológico de uma artéria muscular corada pelo picrosirius e observada com luz polarizada. A túnica média (camada muscular), porção superior, contém fibras reticulares constituídas predominantemente de colágeno do tipo III. A porção inferior (túnica adventícia) contém fibras espessas e feixes de colágeno do tipo I. Deficiência de colágeno tipo III pode resultar em ruptura da parede arterial. Médio aumento.

rantes ácidos compostos por moléculas alongadas, como por exemplo o Sirius red, são capazes de se ligar paralelamente a moléculas de colágeno intensificando consideravelmente a sua birrefringência normal, produzindo uma cor amarela forte (Fig. 5.22). Devido a esta propriedade, o Sirius red é usado como um método específico para a detecção do colágeno.

Em alguns locais do organismo, as fibras de colágeno se organizam paralelamente umas às outras formando **feixes de colágeno** (Fig. 5.23). As fibras colágenas são estruturas longas com percurso sinuoso e, por causa disto, suas características morfológicas são difíceis de serem estudadas em cortes histológicos. Para esta finalidade, um preparado por distensão é mais conveniente (Fig. 5.24 A e B). O mesentério é freqüentemente utilizado para este propósito, e, quando espalhado sobre uma lâmina histológica, sua estrutura é suficientemente fina para ser atravessada pela luz, podendo ser corado e examinado diretamente ao microscópio sem precisar ser cortado em micrótomo. O mesentério consiste em uma porção central de tecido conjuntivo revestido em ambos os lados por um epitélio pavimentoso, o mesotélio. Nestes preparados, as fibras colágenas aparecem como estruturas cilíndricas, alongadas e tortuosas de comprimento indefinido e com diâmetro que varia de 1 a 20 μm.

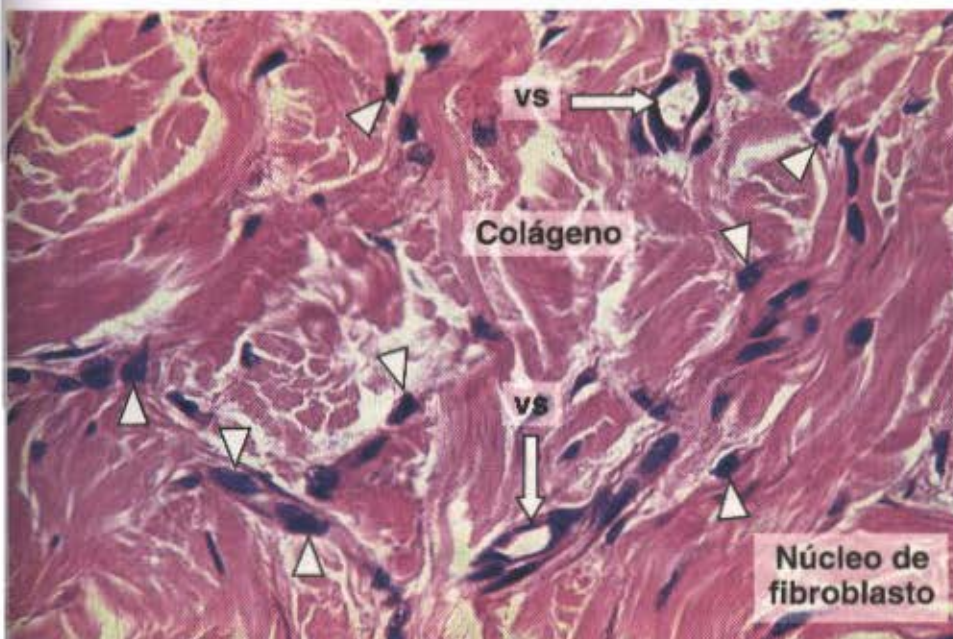



Fig. 5.23 Conjuntivo denso não modelado da derme da pele mostrando feixes espessos de fibras de colágeno orientados em diferentes sentidos. Vêem-se ainda núcleos de fibroblastos (cabeças de setas) e alguns vasos sangüíneos pequenos (setas). Este tecido suporta grandes trações em diferentes direções. Coloração: Hematoxilina e eosina. Médio aumento.

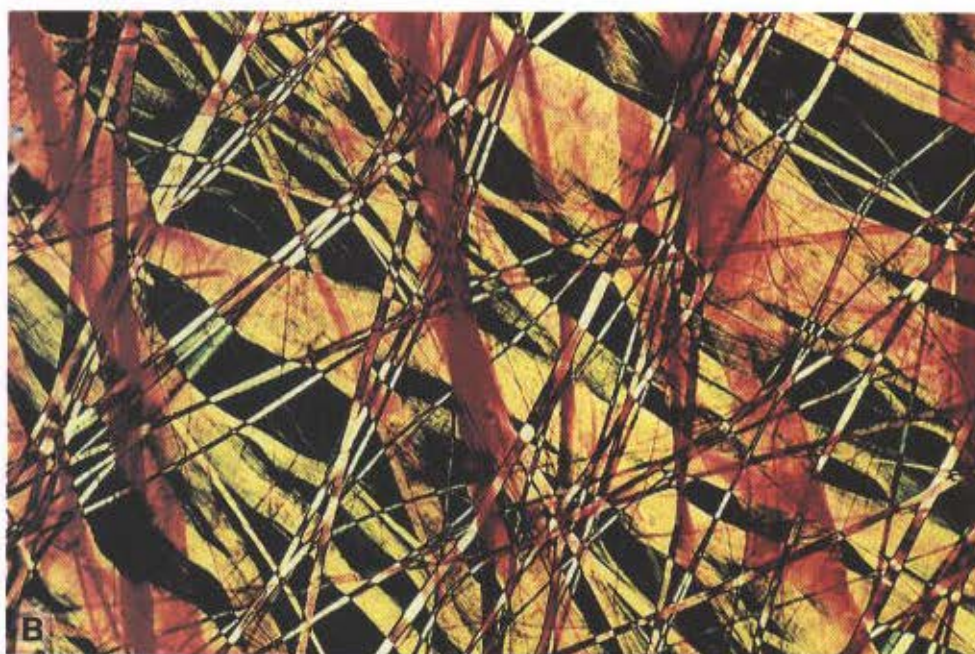
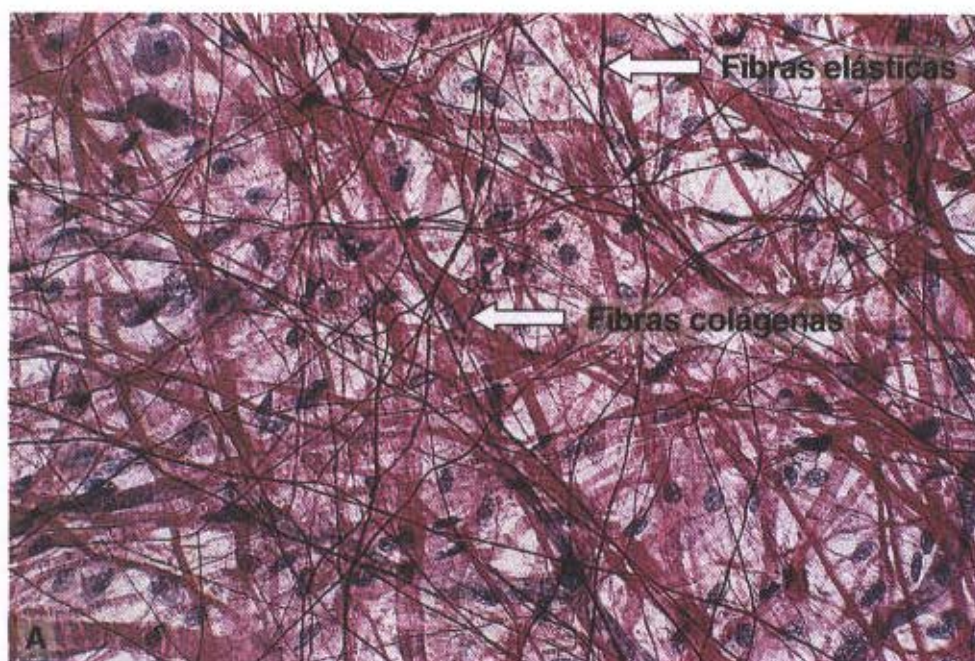



Fig. 5.24 A: Preparado total de mesentério de rato jovem mostrando que os feixes de fibras de colágeno se coram em vermelho pelo picrosirius; as fibras elásticas, coradas em escuro pela orceína, aparecem como estruturas finas e retilíneas. Estas fibras fornecem resistência e elasticidade, respectivamente, ao mesentério. Aumento médio. **B:** A mesma preparação observada com microscópio de polarização. São observados feixes de colágeno de várias espessuras. Nas regiões de sobreposição, os feixes de colágeno aparecem escuros. As fibras de colágeno são o principal componente estrutural do corpo. Médio aumento.

Ao microscópio de luz as fibras colágenas são acidófilas e se coram em rosa pela eosina, em azul pelo tricrômico de Mallory, em verde pelo tricrômico de Masson e em vermelho pelo Sirius red.

Fibras Reticulares

As fibras reticulares são formadas predominantemente por colágeno do tipo III. Elas são extremamente finas, com um diâmetro entre 0,5 e 2 μm, e formam uma rede extensa em certos órgãos. Estas fibras não são visíveis em preparados corados pela hematoxilina-eosina (HE) mas podem ser facilmente coradas em cor preta por impregnação com sais de prata. Por causa de sua afinidade por sais de prata, estas fibras são chamadas de argirófilas (Fig. 5.25).

As fibras reticulares também são PAS-positivas. Considera-se que tanto a positividade ao PAS quanto a argirofilia se devem ao alto conteúdo de cadeias de açúcar associadas a estas fibras. Fibras reticulares contêm 6-12% de hexoses, enquanto as fibras de colágeno contêm apenas 1%. Estudos imunocitoquímicos e histoquímicos mostraram que as fibras reticulares são compostas principalmente de colágeno do tipo III associado a elevado teor de glicoproteínas e proteoglicanas. Ao microscópio eletrônico exibem estriação transversal típica das fibras colágenas. São formadas por finas fibrilas (diâmetro médio de 35 μm) frou-

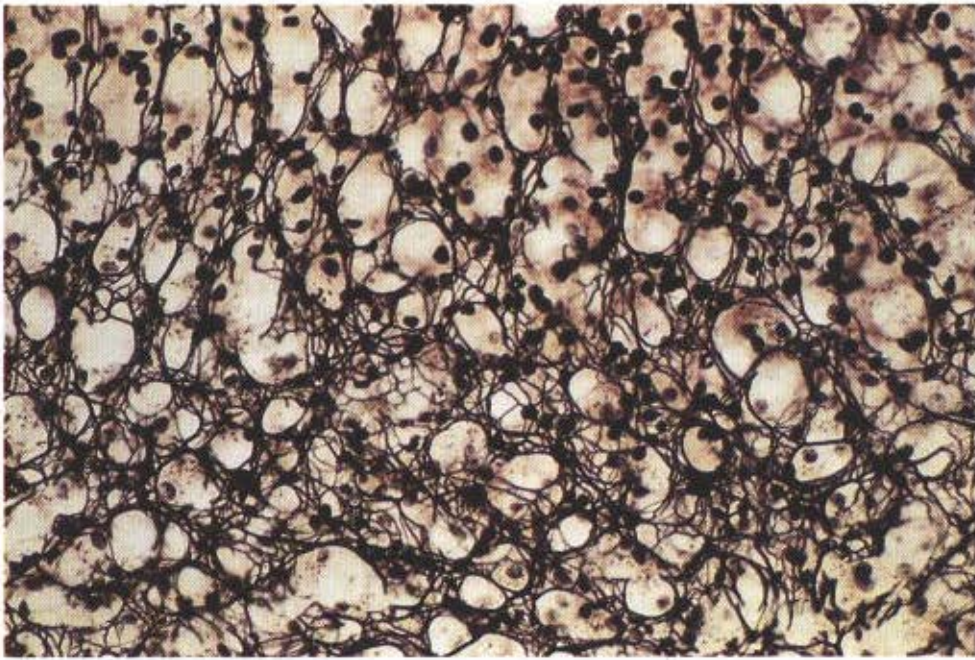



Fig. 5.25 Corte histológico do córtex da glândula adrenal corada pela prata para mostrar as fibras reticulares. Este corte histológico é propositadamente espesso para enfatizar a rede formada por estas fibrilas finas formadas por colágeno do tipo III. Os núcleos das células aparecem em negro e o citoplasma não está corado. As fibras reticulares são os principais componentes estruturais deste órgão e de órgãos hemocitopoéticos e cria as condições locais adequadas para as atividades deste órgão. Médio aumento.

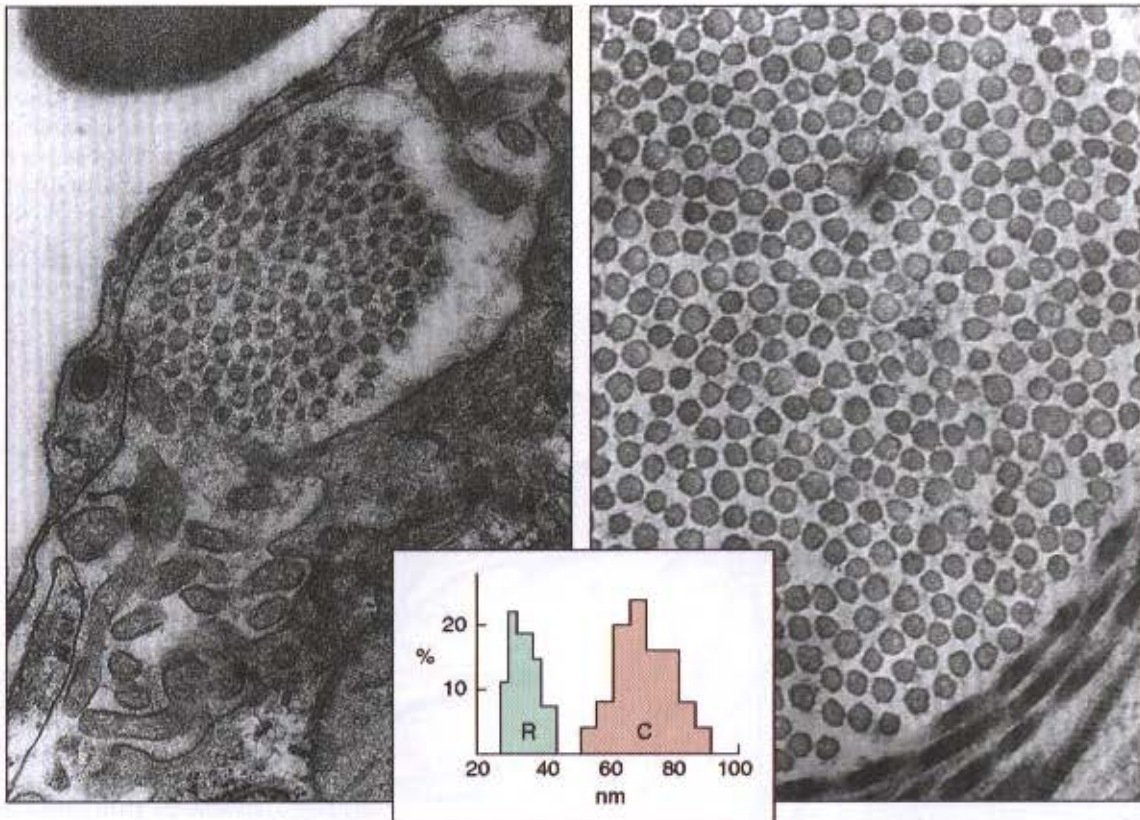



Fig. 5.26 Micrografia eletrônica de cortes transversais de fibras reticulares (**esquerda**) e fibras colágenas (**direita**). Observe que cada tipo de fibra é composto de numerosas fibrilas delgadas de colágeno. As fibrilas reticulares (R) têm um diâmetro significantemente menor do que as fibrilas das fibras de colágeno (C), como mostra o histograma. Além disto, as fibrilas reticulares se associam a um abundante material granular (proteoglicanos) que não está presente na superfície das fibrilas de colágeno (direita). Grande aumento.

xamente arranjadas (Fig. 5.26), unidas por pontes provavelmente compostas de proteoglicanas e glicoproteínas. Devido ao seu pequeno diâmetro, as fibras reticulares se coram em verde pelo Sirius red quando observadas ao microscópio de polarização.

As fibras reticulares são particularmente abundantes em músculo liso, endoneuro e nas trabéculas dos órgãos hematopoéticos como o baço, nódulos linfáticos, medula óssea vermelha. As finas fibras reticulares constituem uma delicada rede ao redor de células de órgãos parenquimatosos como as glândulas endócrinas. O pequeno diâmetro e a disposição frouxa das fibras reticulares criam uma rede flexível em órgãos que são sujeitos a mudanças fisiológicas de forma ou volume, como as artérias, baço, fígado, útero e camadas musculares do intestino.

APLICAÇÃO MÉDICA

A síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV ocorre por deficiência de colágeno tipo III e se caracteriza por ruptura na parede das artérias e do intestino (Tabela 5.4), ambas ricas em fibras reticulares.

O Sistema Elástico

O sistema elástico é composto por três tipos de fibras: oxitalânica, elaunínica e elástica. A estrutura do sistema de fibras elásticas se desenvolve através de três estágios sucessivos (Figs. 5.27 e 5.28). No primeiro estágio as fibras oxitalânicas consistem em feixes de microfibrilas de 10 nm de diâmetro compostas de diversas glicoproteínas, entre as quais uma molécula muito grande, denominada **fibrilina**. As fibrilinas formam o arcabouço necessário para a deposição da elastina. Fibrilinas defeituosas resultam na formação de fibras elásticas fragmentadas. As fibras **oxitalânicas** podem ser encontradas nas fibras da zônula do olho e em certos locais da derme, onde conecta o sistema elástico com a lâmina basal. Em um segundo estágio de desenvolvimento ocorre uma deposição irregular de proteína **elastina** entre as microfibrilas oxitalânicas, formando as fibras **elaunínicas**. Estas estruturas são encontradas ao redor das glândulas sudoríparas e na derme. Durante o terceiro estágio, a elastina continua a acumular-se gradualmente até ocupar todo o centro do feixe de microfibrilas, as quais permanecem livres apenas na região periférica. Estas são as **fibras elásticas**, o componente mais numeroso do sistema elástico.

As fibras oxitalânicas não possuem elasticidade mas são altamente resistentes a forças de tração, enquanto as fibras elásticas, ricas em proteína elastina, distendem-se facilmente quando tracionadas. Por usar diferentes proporções de elastina e microfibrilas, o sistema elástico constitui uma família de fibras com características funcionais variáveis capazes de se adaptar às necessidades locais dos tecidos.

As principais células produtoras de elastina são os fibroblastos e o músculo liso dos vasos sanguíneos. Antes da elastina madura forma-se a **proelastina**, uma molécula globular de 70 kDa de massa, que, no espaço extracelular, polimeriza-se para formar a elastina, uma glicoproteína com consistência de borracha que predomina nas fibras elásticas maduras. A elastina é resistente à fervura, à extração com álcalis e com ácido e à digestão com proteases usuais, mas é facilmente hidrolisada pela **elastase pancreática**.

Como a proteína colágeno, a elastina é rica em glicina e em prolina. Além destes, a elastina contém dois aminoácidos incomuns, a **desmosina** e a **isodesmosina**, formados por ligações covalentes entre quatro resíduos de lisina. Estas ligações cruzadas parecem ser responsáveis pela consistência elástica da elastina, que é cinco vezes mais extensível do que a borracha. A Fig. 5.29 mostra um modelo que ilustra a elasticidade da elastina.

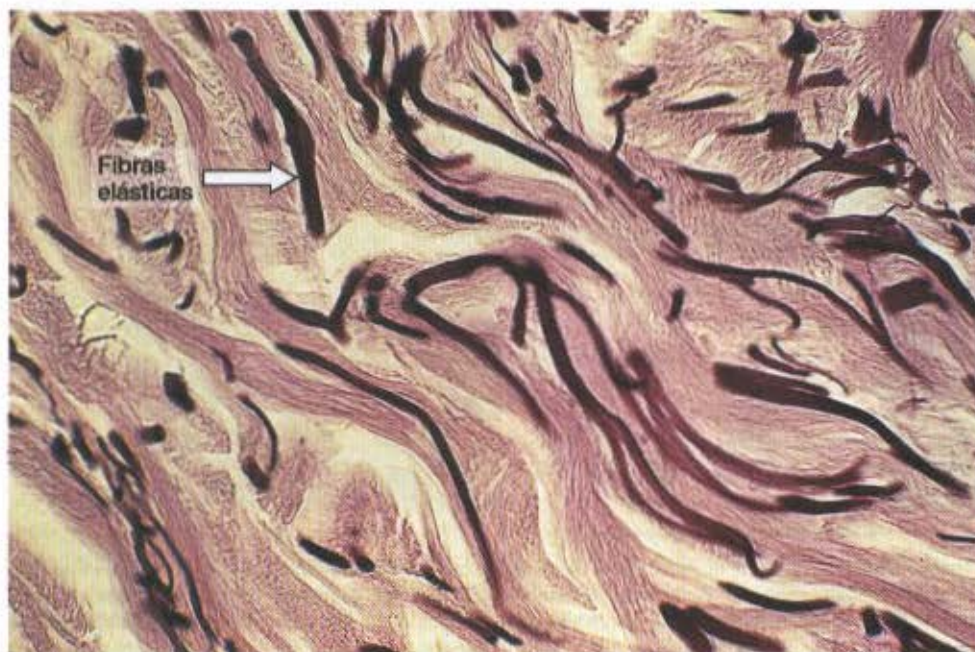
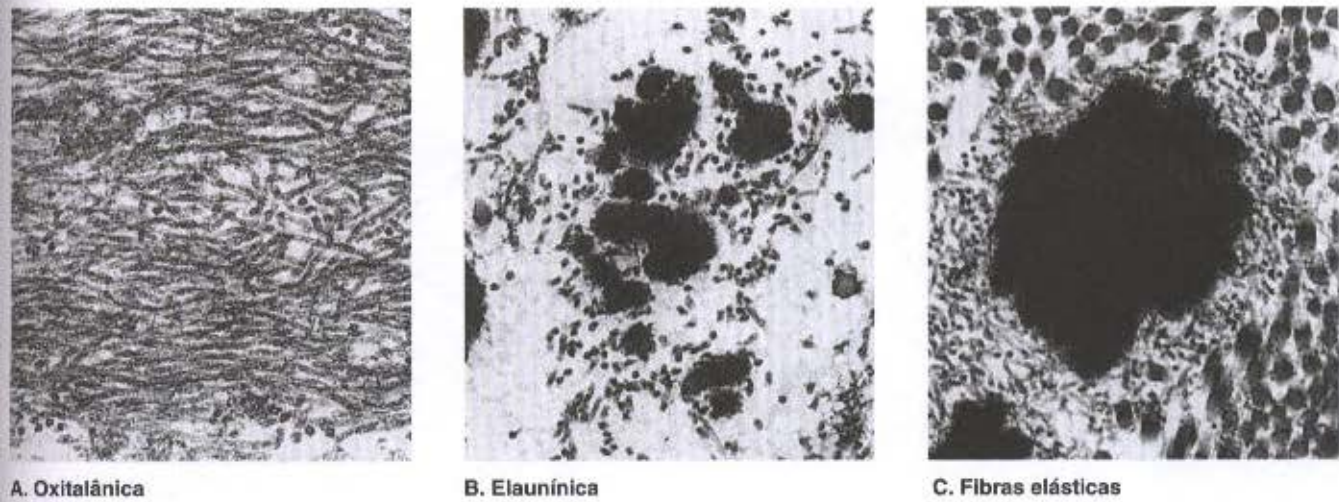



Fig. 5.27 Derme da pele corada seletivamente para fibras elásticas. As fibras elásticas escuras se entremeiam entre as fibras colágenas coradas em rosa-pálido. As fibras elásticas são responsáveis pela elasticidade da pele. Aumento médio.

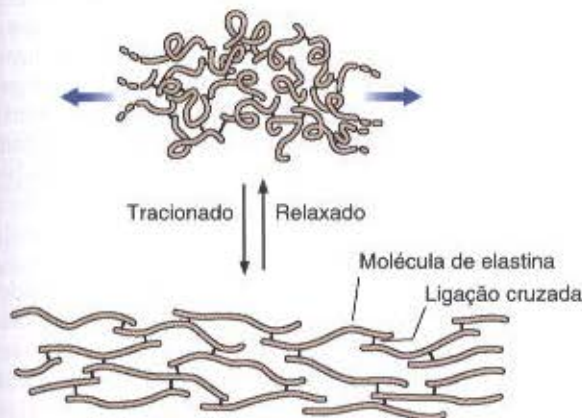
A. Oxitalânica

B. Elaunínica

C. Fibras elásticas

ig. 5.28 Micrografias eletrônicas das fibras elásticas em desenvolvimento. **A:** No estágio inicial da formação, as fibras em desenvolvimento consistem em numerosas e delgadas microfibrilas protéicas (**fibrilina**). **B:** Com o desenvolvimento, um agregado amorfo e proteína elastina deposita-se entre as microfibrilas de fibrilina. **C:** A elastina amorfa se acumula e finalmente ocupa o centro da ibra madura (elástica), a qual permanece envolvida por microfibrilas de fibrilina. Observe cortes transversais de fibrilas de colágeno. (Cortesia de GS Montes.)

A elastina também ocorre na forma não fibrilar formando as **membranas fenestradas** (lâminas elásticas), presentes nas paredes de alguns vasos sanguíneos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Mutações no gene da fibrilina, localizado no cromossomo 15, resultam na síndrome de Marfan, uma doença caracterizada pela falta de resistência dos tecidos ricos em fibras elásticas. Por causa da grande riqueza em componentes do sistema elástico, grandes artérias como a aorta, que são submetidas a alta pressão de sangue, rompem-se com facilidade em pacientes portadores da síndrome de Marfan, uma condição de alto risco de morte.

ig. 5.29 As moléculas de elastina são unidas por pontes covalentes que geram uma rede interconectada e extensível. Como cada uma das moléculas de elastina contida na rede pode expandir-se m qualquer direção, resulta que a rede inteira pode esticar-se e ncolher-se como um fio de elástico. (Reproduzida, com permissão, de Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*. Garland, 1983.)

SUBSTÂNCIA FUNDAMENTAL

A substância fundamental intercelular é uma mistura complexa altamente hidratada de moléculas aniônicas (**glicosaminoglicanas** e **proteoglicanas**) e **glicoproteínas multiadesivas.** Esta complexa mistura molecular é incolor e transparente. Ela preenche os espaços entre as células e fibras do tecido conjuntivo e, sendo viscosa, atua ao mesmo tempo como lubrificante e como barreira à penetração de microrganismos invasores. Quando adequadamente fixada para análises histológicas, seus componentes se agregam e precipitam nos tecidos como um material granular que pode ser identificado em micrografias eletrônicas (Figs. 5.30 e 5.31).

As **glicosaminoglicanas** (originalmente chamados de **mucopolissacarídeos ácidos**) são polímeros lineares formados por unidades repetidas dissacarídicas usualmente compostas de ácido urônico e de uma hexosamina. A hexosamina pode ser a **glicosamina** ou a **galactosamina**, e o ácido urônico pode ser o **ácido glicurônico** ou o **ácido idurônico**. Com exceção do ácido hialurônico, todas estas cadeias lineares são ligadas covalentemente a um eixo protéico (Fig. 5.32), formando a **molécula de proteoglicana**. Esta molécula é uma estrutura tridimensional que pode ser imaginada como uma escova de limpar tubos na qual a haste representa o eixo protéico e as cerdas representam as cadeias de glicosaminoglicanos (Fig. 5.32). Estudos realizados em cartilagem mostraram que, neste tecido, as moléculas de proteoglicanas se ligam à cadeia de ácido hialurônico, formando grandes agregados de proteoglicanas. Devido à abundância de grupos hidroxilas, carboxilas e sulfato na cadeia de carboidrato na maioria das glicosaminoglicanas, as proteoglicanas são intensamente hidrofílicas e atuam como poliânions. Com exceção do ácido hialurônico, todos as outras glicosaminoglicanas têm algum grau de sulfatação. A porção de carboidrato dos proteoglicanas constituem 80–90% do peso destas macromoléculas. Devido a estas características, as proteoglicanas

Fig. 5.30 Micrografia eletrônica mostrando a organização estrutural do tecido conjuntivo. A substância fundamental é vista como um material finamente granular que preenche os espaços entre as fibrilas de colágeno (C), fibras elásticas (E) e prolongamentos de fibroblastos (F). O aspecto granuloso da matriz fundamental é um artefato resultante da fixação com glutaraldeído-ácido tânico. Médio aumento.

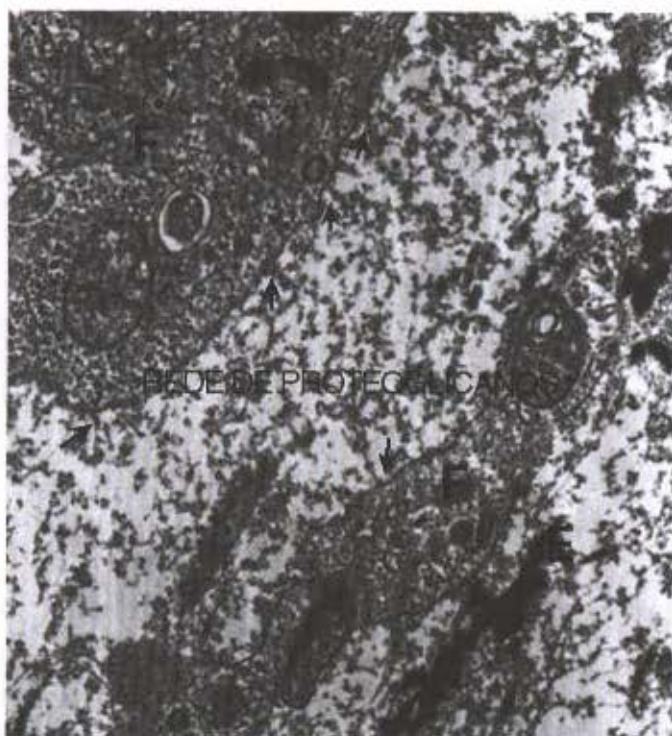



Fig. 5.31 Microscopia eletrônica mostrando a matriz extracelular do conjuntivo de útero de camundongo (estroma endometrial) após a fixação com glutaraldeído-safranina O. Observe que nestas condições os proteoglicanos da substância fundamental precipitam formando uma rede que preenche os espaços intercelulares. Observe que os filamentos de proteoglicanas (setas) estão em grande proximidade com a superfície dos fibroblastos (F). E: fibra elástica. Médio aumento. (Elétron-micrografia obtida por TMT Zorn e C Greca.)

podem ligar-se a um grande número de cátions (normalmente ao sódio) através de pontes eletrostáticas (iônicas). As proteoglicanas são estruturas altamente hidratadas por uma espessa camada de água de solvatação que envolve a molécula. Quando completamente hidratado, os proteoglicanas são altamente viscosos e preenchem um volume muito maior (domínio) do que quando estão em estado anidroso.

As proteoglicanas são compostos de um eixo protéico associado a um ou mais dos quatro tipos de glicosaminoglicanas: **dermatam sulfatado, condroitim sulfatado, queratam sulfatado e heparam sulfatado.** A Tabela 5.5 mostra a composição das glicosaminoglicanas e proteoglicanas e sua distribuição nos tecidos. Os grupos ácidos dos proteoglicanas fazem com que estas moléculas se liguem a resíduos de aminoácidos básicos presentes no colágeno. As proteoglicanas se caracterizam pela sua diversidade molecular e podem localizar-se em grânulos citoplasmáticos de células como os mastócitos (heparina), na superfície de células (sindecam), nas membranas basais (perlecam) ou na matriz intersticial (agrecam, entre outros). Uma dada matriz extracelular pode abrigar diferentes tipos de eixos protéicos e cada um deles pode conter número variado de glicosaminoglicanas de diferentes tamanhos e composição química. Uma das mais importantes proteoglicanas da matriz extracelular é o **agrecam**, principal proteoglicana da cartilagem (ver Cap. 7). No agrecam várias moléculas de proteoglicanos (contendo cadeias de condroitim sulfatado) estão associadas, através de seu eixo protéico e de maneira não covalente, a uma molécula de ácido hialurônico. As proteoglicanas de superfície celular são ligados à superfície de muitos tipos de células, particularmente células epiteliais. Dois exemplos deste tipo de proteoglicanas são o

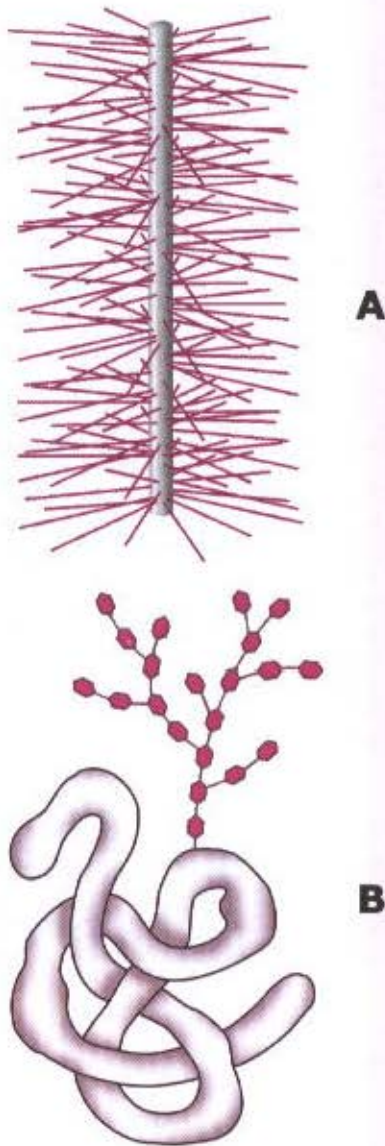



Fig. 5.32 Estrutura molecular de proteoglicanas e glicoproteínas. **A:** As proteoglicanas contêm um eixo de proteína (bastão vertical no desenho) ao qual se ligam covalentemente moléculas de glicosaminoglicanas (GAGs). Os GAGs são polissacarídeos não ramificados construídos por unidades repetidas de dissacarídeos; um dos componentes é um açúcar amino e o outro é o ácido urônico. Os proteoglicanas contêm uma maior quantidade de carboidrato do que as glicoproteínas. **B:** Glicoproteínas são moléculas de proteínas globulares às quais se associam, covalentemente, cadeias ramificadas de monossacarídeos. (Reproduzido, com permissão, de Junqueira LA, Carneiro J: *Biologia Celular e Molecular*, 7.ª ed. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1991.)

sindecam e o **fibroglicam**. O eixo protéico das proteoglicanas de superfície celular atravessa a membrana plasmática e contém uma extensão citosólica curta. Um pequeno número de cadeias de heparam sulfatado ou condroitim sulfatado está ligado à extensão extracelular do eixo protéico (Fig. 5.33).

Além de atuarem como componentes estruturais da matriz extracelular e de ancorar células à matriz, tanto as proteoglicanas de superfície como aqueles da matriz extracelular ligam-se também a fatores de crescimento (p. ex., TGF-β, fator de crescimento transformante de fibroblastos do tipo beta).

A síntese das proteoglicanas se inicia com a síntese do eixo protéico no retículo endoplasmático rugoso. A glicosilação é iniciada ainda no retículo endoplasmático rugoso e completada no complexo de Golgi, onde também ocorre o processo de sulfatação (ver Cap. 2).

APLICAÇÃO MÉDICA

A degradação das proteoglicanas é feita por vários tipos de células e depende da presença de várias enzimas lisossômicas denominadas genericamente de glicosidases.

Conhecem-se várias patologias nas quais a deficiência nas enzimas lisossômicas bloqueia a degradação e tem como conseqüência o acúmulo destas moléculas nos tecidos. A falta de glicosidases específicas nos lisossomos causa várias doenças em humanos, incluindo a síndrome de Hurler, síndrome de Hunter, síndrome de Sanfilippo e síndrome de Morquio.

Graças a sua alta viscosidade e sua localização estratégica nos espaços intercelulares, estas substâncias atuam como barreira à penetração de bactérias e outros microrganismos invasores. As bactérias capazes de produzir **hialuronidase**, glicosidase que hidrolisa o ácido hialurônico, têm grande poder de invasão, uma vez que podem reduzir a viscosidade da substância fundamental dos tecidos conjuntivos.

Glicoproteínas multiadesivas são compostos de proteínas ligadas a cadeias de glicídios. Ao contrário das proteoglicanas, é o componente protéico que predomina nestas moléculas, as quais também não contêm cadeias lineares de polissacarídeos formados por unidades dissacarídicas repetidas contendo hexosaminas. Em vez destas, o componente glicídico das glicoproteínas é freqüentemente uma estrutura muito ramificada (Fig. 5.34 A e B).

Várias glicoproteínas já foram isoladas do tecido conjuntivo e viu-se que desempenham um importante papel não somente na interação entre células vizinhas nos tecidos adultos e embrionários, como também ajudam as células a aderirem sobre os seus substratos. A **fibronectina** é uma glicoproteína sintetizada pelos fibroblastos e algumas células epiteliais. Esta molécula tem uma massa molecular de 222–240 kDa e apresenta sítios de ligação para células, colágeno e glicosaminoglicanas. Interações nestes sítios ajudam a intermediar e a manter normais as migrações e adesões celulares (Figs. 5.34 A e 5.35). A **laminina** é uma outra glicoproteína de alta massa molecular que participa na adesão de células epiteliais à sua lâmina basal, que é uma estrutura muito rica em laminina (Figs. 5.34 B e 5.36).

As células interagem com componentes da matriz extracelular através de proteínas transmembranas (ver Cap. 2). Estas proteínas são **receptores de matriz** denominadas **integrinas** que se ligam ao colágeno, à fibronectina e à laminina (Figs. 5.37 e 5.38). A ligação das integrinas com moléculas da matriz extracelular (ligante) é de baixa afinidade e dependente de Ca^2 ou Mg^2. As integrinas podem

Tabela 5.5 Composição e distribuição de glicosaminoglicanas no tecido conjuntivo e suas interações com as fibrilas de colágeno

	Unidades Dissacarídicas Repetitivas			
Glicosaminoglicano	**Ácido Hexurônico**	**Hexosamina**	**Distribuição**	**Interação Eletrostática com o Colágeno**
Ácido hialurônico	Ácido D-glicurônico	D-glicosamina	Cordão umbilical, fluido sinovial, humor vítreo, cartilagem	
Condroitim-4 sulfatado	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, osso, córnea, pele, notocorda, aorta	Interação forte, freqüentemente com colágeno tipo I
Condroitim-6 sulfatado	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, tendão, aorta (média)	Interação forte, principalmente com colágeno tipo II
Dermatam sulfatado	Ácido L-idurônico ou Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Pele, tendão, aorta (adventícia)	Interação fraca, principalmente com colágeno tipo O
Heparam sulfatado	Ácido D-glicurônico Ou L-idurônico	D-galactosamina	Aorta, pulmão, fígado, lâmina basal	Interação intermediária, principalmente com os colágenos tipos III e IV
Keratam sulfatado	D-galactose	D-galactosamina	Córnea	Nenhuma
Keratam sulfatado	D-galactose	D-glicosamina	Esqueleto	Nenhuma

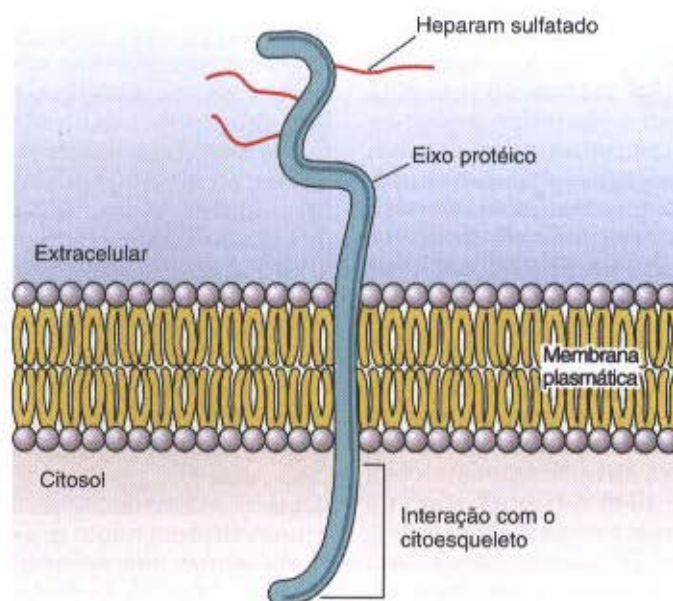
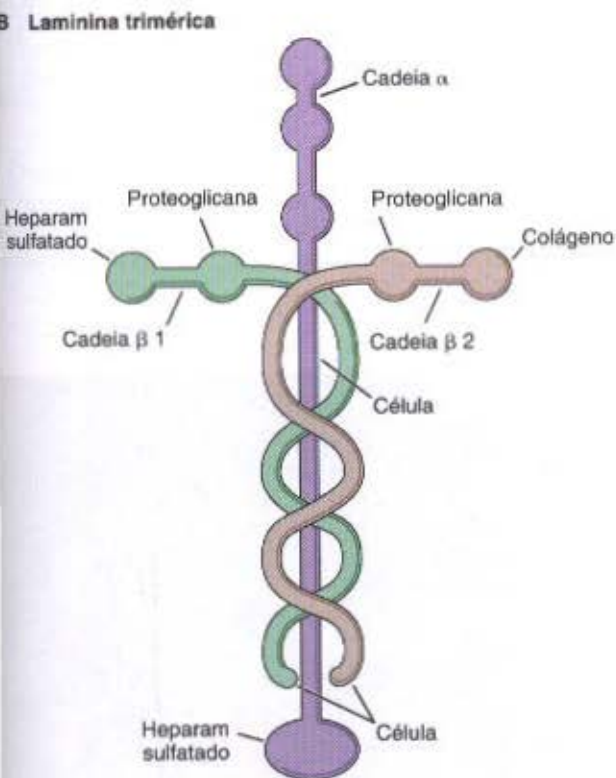
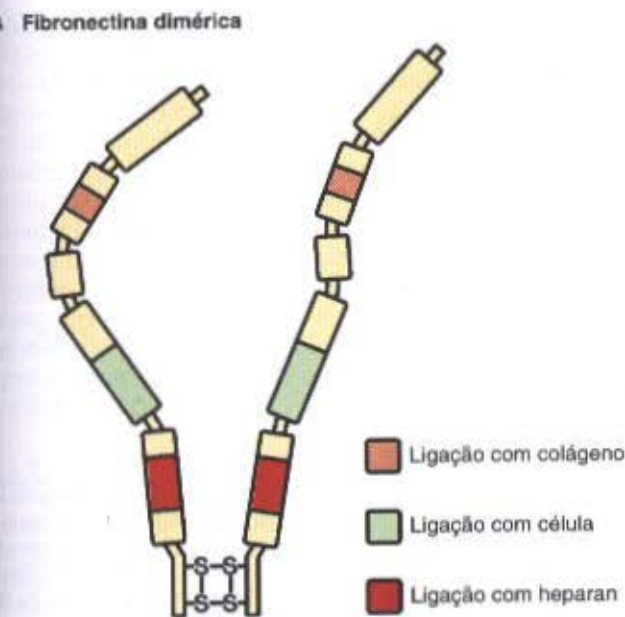



Fig. 5.33 Representação esquemática do sindecam (proteoglicana de superfície celular). O eixo de proteína atravessa a membrana plasmática e estende um domínio citoplasmático para o interior do citoplasma. As proteoglicanas sindecans possuem normalmente três cadeias de heparam sulfatado que pode ser substituído por condroitim sulfato.

ig. 5.34 **A:** Representação esquemática da estrutura da molécula de bronectina. Esta glicoproteína adesiva é um dímero unido por gru-os S—S. A molécula de fibronectina é formada por uma série de ódulos (domínios) que se ligam ao colágeno tipo I, heparam sul-tado, outros proteoglicanos e receptores de membrana. **B:** A es-utura da laminina, outra glicoproteína adesiva, é formada por três deias polipeptídicas trançadas entre si na forma de uma cruz. O esenho mostra os locais da molécula com alta afinidade para re-ptores de membrana, colágeno do tipo IV e heparam sulfatado, dos componentes da membrana basal. Deste modo, a laminina romove a adesão entre as células e suas lâminas basais. (Reprodu-do, com permissão, de Junqueira LA, Carneiro J: *Biologia Celular e olecular*, 7.ª ed. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1991.)

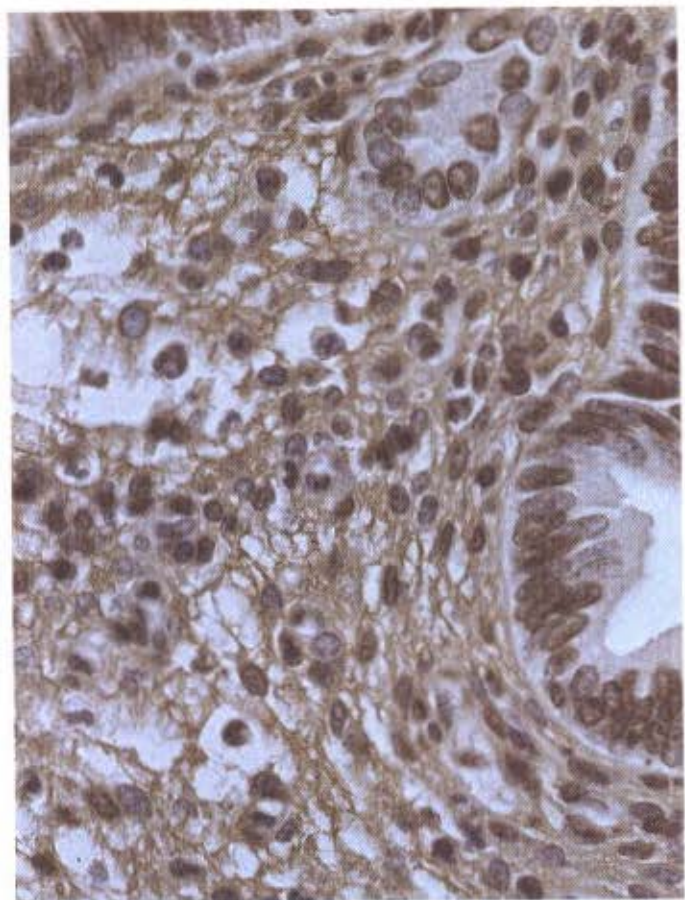



Fig. 5.35 Reação imunocitoquímica mostrando a distribuição da rede de fibronectina no estroma do útero de camundongo. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida DH Tenório e TMT Zorn.)

ligar-se e desligar-se da matriz extracelular, permitindo que as células possam explorar seu ambiente sem perderem a interação nem ficarem permanentemente aderidas a ele. Pelo lado citoplasmático, as integrinas interagem com elementos do citoesqueleto, normalmente com microfilamentos de actina. As interações entre integrinas-matriz extracelular-citoesqueleto são mediadas por várias proteínas intracelulares, entre as quais estão a **paxilina, vinculina** e **talina**. As interações mediadas por integrinas entre o meio extracelular e o citoesqueleto operam em ambas as direções e desempenham um papel importante na orientação das células e dos elementos das matrizes extracelulares nos tecidos (Fig. 5.37).

APLICAÇÃO MÉDICA

A fibronectina e a laminina parecem participar de modo importante no desenvolvimento dos tecidos embrionários. Elas também aumentam a habilidade de células tumorais cancerosas de invadir outros tecidos. A inativação da fibronectina nos primeiros estágios de desenvolvimento de embriões de camundongos provoca a morte destes embriões, o que demonstra o importante papel dessa molécula nesta fase do desenvolvimento.

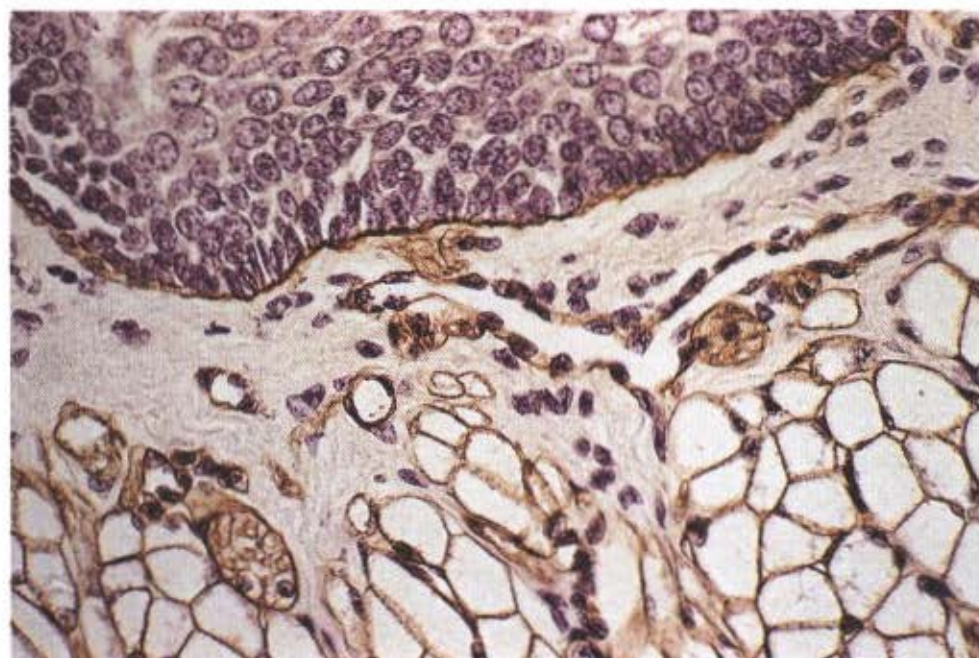



Fig. 5.36 Reação imunocitoquímica mostrando a distribuição de laminina nas lâminas basais da membrana epitelial, capilares sanguíneos, fibras nervosas do músculo estriado da língua. Médio aumento.

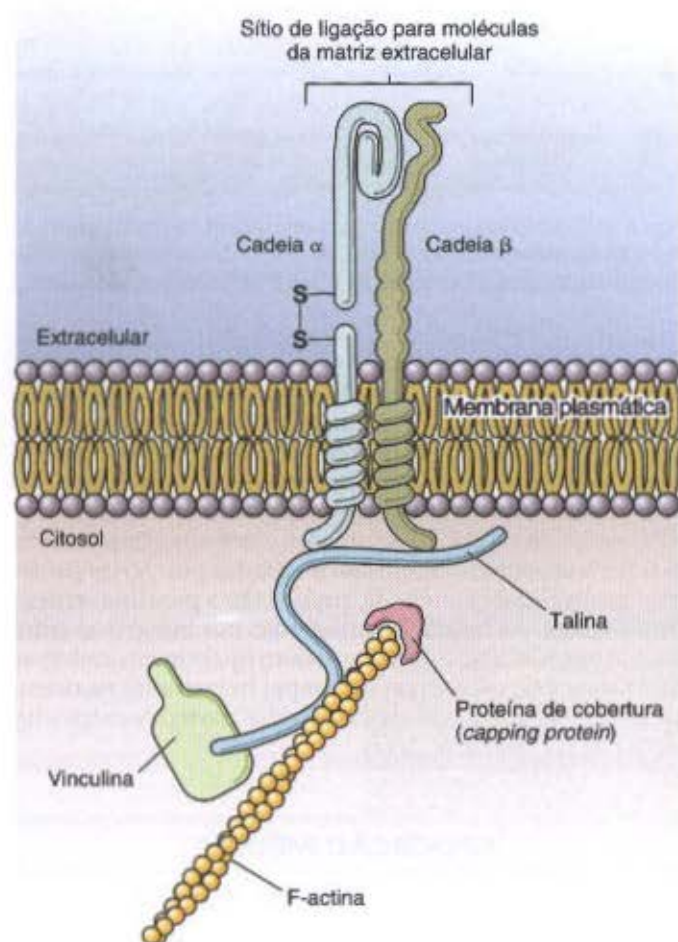



Fig. 5.37 Desenho esquemático mostrando a estrutura da integrina, um receptor de superfície celular para componentes de matriz extracelular (MEC), e suas interações. A integrina funciona como um elo transmembrânico que se liga, através de seu domínio extracelular, a moléculas da MEC, e pelo seu domínio citoplasmático, via α-actinina, a filamentos de actina (citoesqueleto). A integrina é um heterodímero formado de cadeias α e β.

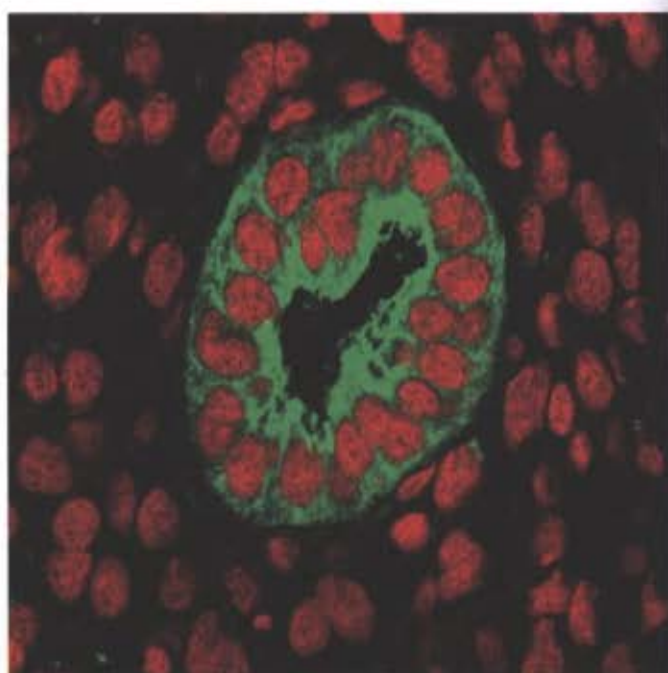



Fig. 5.38 Imunofluorescência mostrando a integrina alfa-2 (verde) disposta na superfície apical e basal de uma glândula uterina de camundongo. Os núcleos (vermelho) foram corados com o corante fluorescente iodeto de propídio. (Cortesia de F. Costa e P. Abrahamsohn.) Médio aumento.

Além da substância fundamental, existe, nos tecidos conjuntivos, uma pequena quantidade de fluido, chamado **fluido tissular**, que é semelhante ao plasma sanguíneo quanto ao seu conteúdo em íons e substâncias difusíveis. Os fluidos tissulares contêm uma pequena porcentagem de proteínas plasmáticas de pequeno peso molecular, as quais passam através da parede dos capilares para os tecidos circunjacentes como resultado da pressão hidrostática do sangue. As proteínas plasmáticas constituem apenas uma pequena proporção do tecido conjuntivo; entretanto, em conseqüência da vasta distribuição deste tecido, calcula-se que mais de um terço das proteínas plasmáticas do organismo estejam estocadas na matriz extracelular do tecido conjuntivo.

APLICAÇÃO MÉDICA

O edema resulta do acúmulo de água nos compartimentos extracelulares. A água da substância intercelular do tecido conjuntivo vem do sangue, passando pelas paredes dos capilares sanguíneos e acumulando-se nas regiões intercelulares dos tecidos. Embora a parede dos capilares seja pouco permeável a macromoléculas, ela permite a passagem de água e pequenas moléculas, incluindo proteínas de baixo peso molecular.

O sangue traz até o tecido conjuntivo os vários nutrientes necessários para suas células e leva de volta para órgãos de desintoxicação e excreção (fígado, rim etc.) produtos de refugo do metabolismo celular (Fig. 5.39).

Duas forças atuam na água contida nos capilares: a pressão hidrostática do sangue, conseqüente da ação de bombeamento do coração, a qual força água através da parede dos vasos; a outra força, que tem sentido contrário, é a pressão osmótica (coloidosmótica) do plasma sanguíneo, que atrai a água de volta para os capilares. Esta pressão osmótica deve-se principalmente às proteínas do plasma, pois os íons e pequenas moléculas, que passam facilmente, junto com a água, pela parede capilar, estão presentes fora do vaso e dentro dele, em concentração muito semelhante. A pressão coloidosmótica exercida pelos íons e moléculas pequenas é aproximadamente igual dentro e fora dos capilares, anulando-se mutuamente. Como as macromoléculas protéicas não passam para o espaço extracelular do conjuntivo, a pressão osmótica (coloidosmótica) que elas exercem no interior dos capilares não é contrabalançada por pressão semelhante existente fora do capilar.

Em condições normais, a água passa pela parede dos capilares para os tecidos adjacentes, através da sua porção arterial, isto é, na porção do capilar que se continua com a arteríola. Essa saída de água é conseqüência do fato de que neste local a pressão hidrostática supera a pressão coloidosmótica. A pressão hidrostática, entretanto, diminui ao longo do capilar, sendo mínima na extremidade venosa, isto é, na extremidade em que o capilar se continua com uma vênula. Enquanto a pressão hidrostática do sangue cai, a pressão coloidosmótica aumenta, como conseqüência da saída de água, o que acarreta uma concentração progressiva das proteínas do plasma sanguíneo. O aumento da concentração das proteínas associado à queda da pressão hidrostática fazem com que, na parte venosa do capi-

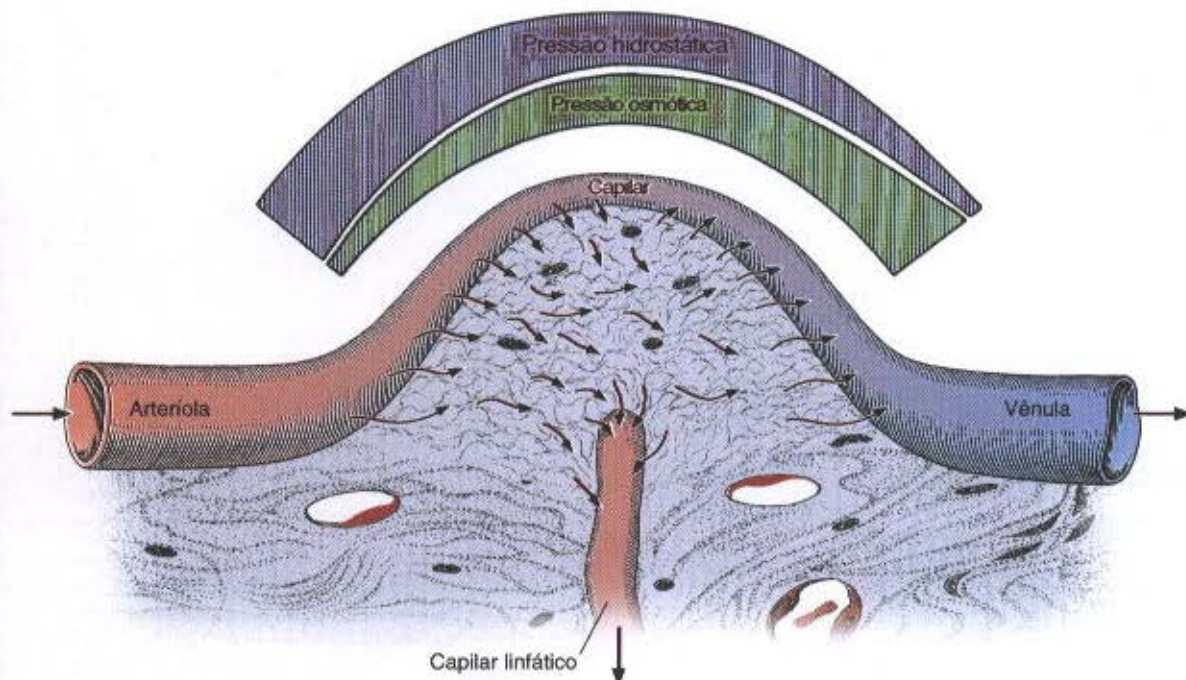



Fig. 5.39 Movimento dos fluidos através do tecido conjuntivo. Observe que ocorre uma diminuição da pressão hidrostática da porção arterial para a porção venosa terminal dos vasos capilares (porção superior da figura). Os fluidos deixam os capilares através da porção arterial e penetram outra vez nos capilares através de sua porção venosa terminal. Algum líquido remanescente é drenado pelos capilares linfáticos.

lar, a pressão osmótica prevaleça sobre a pressão hidrostática, atraindo água para o interior do capilar.

Em resumo, na metade arterial dos capilares passa água destes para o conjuntivo, e na metade venosa dos capilares a água passa do conjuntivo para os capilares, voltando para o sangue (Fig. 5.39). Através deste mecanismo, os metabólitos circulam no tecido conjuntivo, alimentando as células.

A quantidade de água que volta para o sangue é menor do que aquela que saiu dos capilares. A água que permanece no tecido conjuntivo retorna ao sangue através dos vasos linfáticos. Os menores vasos linfáticos são os capilares linfáticos, os quais se originam no tecido conjuntivo como vasos de fundo cego (ver Cap. 11). Os vasos linfáticos drenam para vasos sanguíneos situados na base do pescoço.

Existe um equilíbrio entre a quantidade de água que entra e sai da substância intercelular, conseqüentemente, existe muito pouca quantidade de água livre no tecido.

Em várias situações patológicas a quantidade de fluidos nos tecidos pode estar aumentada consideravelmente, causando o **edema**. O edema pode ser visto em cortes de tecidos como áreas com espaços aumentados causadas pelo aumento de líquido entre os componentes do tecido conjuntivo.

Macroscopicamente, o edema é caracterizado por um aumento do volume que cede facilmente a uma pressão localizada, causando uma depressão que rapidamente desaparece (edema mole).

O edema pode resultar da obstrução de ramos venosos ou linfáticos, ou ainda de uma diminuição do fluxo sanguíneo, resultante, por exemplo, de insuficiência cardíaca congestiva. Também decorre de obstrução dos vasos linfáticos, como em certas parasitoses (por exemplo, na filariose) e nas metástases dos tumores malignos.

Outra causa de edema é a desnutrição crônica, mais especialmente a deficiência protéica. A falta de proteínas na alimentação acarreta uma deficiência de proteínas plasmáticas, com conseqüente queda na pressão coloidosmótica e acúmulo de água no tecido conjuntivo.

Fig. 5.40 Esquema simplificado contendo a classificação dos principais tipos de tecido conjuntivo, os quais são discutidos nos capítulos indicados.

O edema ainda pode ocorrer pelo aumento da permeabilidade vascular do endotélio de vênulas pós-capilares em resposta a agressões químicas e mecânicas ou por liberação de certas substâncias produzidas pelo organismo (p. ex., histamina).

TIPOS DE TECIDOS CONJUNTIVOS

Há diversas variedades de tecidos conjuntivos, formados pelos constituintes básicos já descritos (células e matriz extracelular). Os nomes dados a estes vários tipos de tecidos refletem o seu componente predominante ou a organização estrutural do tecido. A Fig. 5.40 ilustra os principais tipos de tecido conjuntivo.

Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Existem duas classes de tecidos conjuntivos propriamente ditos: o frouxo e o denso (Fig. 5.41).

O tecido conjuntivo frouxo suporta estruturas normalmente sujeitas a pressão e atritos pequenos. É um tecido conjuntivo muito comum que preenche espaços entre gru-

Fig. 5.41 Corte histológico de pele de rato em fase de cicatrização pós-lesão. O tecido conjuntivo abaixo da epiderme (derme superficial) é um tecido conjuntivo frouxo formado logo após a lesão. Nesta área os fibroblastos são abundantes e predominam em relação às fibras de colágeno. A derme mais profunda é constituída por um tecido conjuntivo denso não modelado (típico da derme íntegra) caracterizado por possuir poucos fibroblastos e muitas fibras espessas de colágeno orientadas em diferentes direções. VS: vaso sanguíneo. Coloração: Hematoxilina e eosina. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

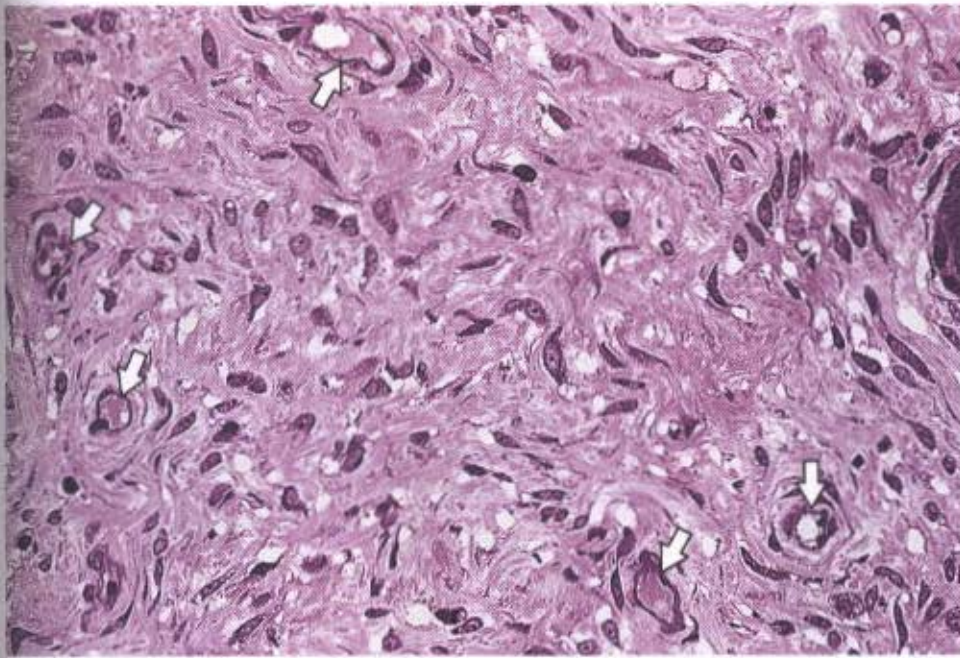



Fig. 5.42 Corte histológico de tecido conjuntivo frouxo. Muitos núcleos de fibroblastos são distribuídos aleatoriamente entre fibras de colágeno. Pequenos vasos sanguíneos (setas). Coloração: Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.

pos de células musculares, suporta células epiteliais e forma camadas em torno dos vasos sanguíneos. É também encontrado nas papilas da derme, na hipoderme, nas membranas serosas que revestem as cavidades peritoneais e pleurais e nas glândulas.

O tecido conjuntivo frouxo (Fig. 5.42) contém todos os elementos estruturais típicos do tecido conjuntivo propriamente dito, não havendo, entretanto, nenhuma predominância de qualquer dos componentes. As células mais numerosas são os fibroblastos e macrófagos, mas todos os outros tipos celulares do tecido conjuntivo também estão presentes, além de fibras dos sistemas colágeno e elástico. O tecido conjuntivo frouxo tem uma consistência delicada, é flexível, bem vascularizado e não muito resistente a trações.

Tecido conjuntivo denso é adaptado para oferecer resistência e proteção aos tecidos. É formado pelos mesmos componentes encontrados no tecido conjuntivo frouxo, entretanto, existem menos células e uma clara predominância de fibras colágenas (Fig. 5.43). O tecido conjuntivo denso é menos flexível e mais resistente à tensão que o tecido conjuntivo frouxo. Quando as fibras colágenas são organizadas em feixes sem uma orientação definida, o tecido chama-se **denso não modelado**. Neste tecido as fibras formam uma trama tridimensional, o que lhes confere certa

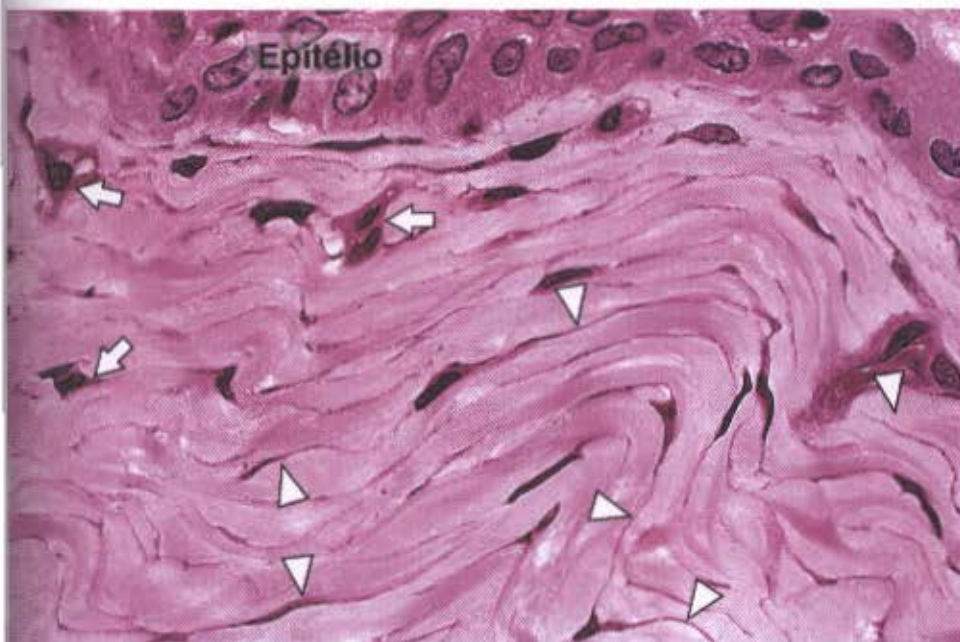



Fig. 5.43 Corte histológico de tecido conjuntivo denso não modelado. Esta figura mostra fibroblastos (setas) com finos prolongamentos citoplasmáticos (cabeças de setas). Como estas células estão pressionadas pelas fibras colágenas, a aparência de seu citoplasma depende da orientação do corte histológico; quando o corte é paralelo à superfície da célula, parte de seu citoplasma é visível. Coloração: Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.

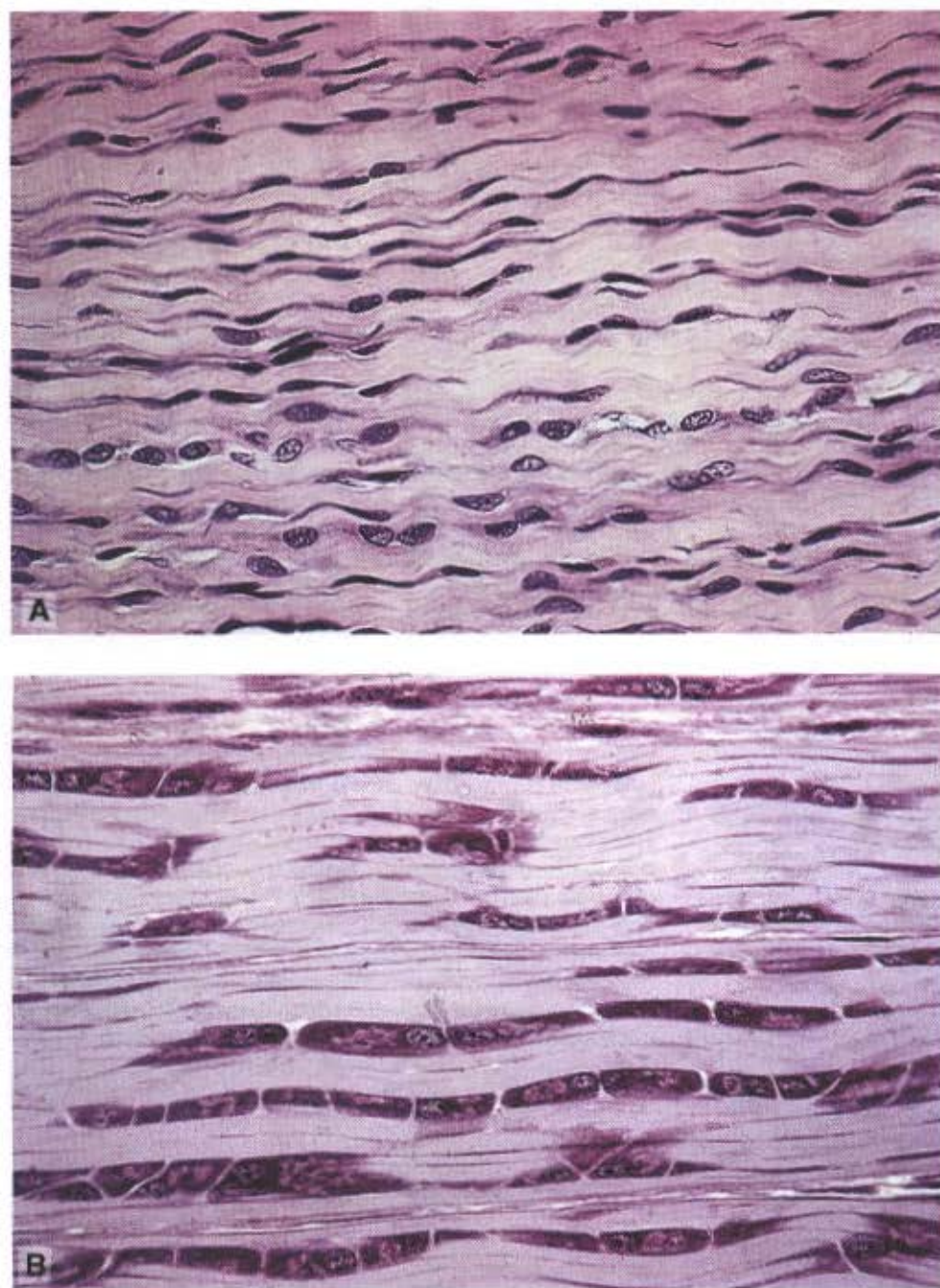



Fig. 5.44 Corte longitudinal de tecido conjuntivo denso modelado de tendão. **A:** Feixes espessos e paralelos de fibrilas de colágeno preenchem os espaços entre os fibroblastos. **B:** Grande aumento mostrando melhor o arranjo dos fibroblastos, que é paralelo aos feixes de fibras de colágeno. Pararrosanilina e azul de toluidina.

resistência às trações exercidas em qualquer direção. Este tipo de tecido é encontrado na derme profunda da pele.

O tecido **denso modelado** apresenta feixes de colágeno paralelos uns aos outros e alinhados com os fibroblastos. Trata-se de um conjuntivo que formou suas fibras colágenas em resposta às forças de tração exercidas num determinado sentido. Neste caso, os fibroblastos, em resposta a forças que normalmente atuam sobre os tecidos, orientam as fibras que produzem de modo a oferecer o máximo de resistência a estas forças (Fig. 5.44).

Os tendões representam o exemplo típico de conjuntivo denso modelado. São estruturas alongadas e cilíndricas que conectam os músculos estriados aos ossos. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, os tendões são estruturas brancas e inextensíveis. Eles são formados por feixes densos e paralelos de colágeno separados por muito pouca quantidade de substância fundamental. As células do tendão podem ser morfologicamente classificadas como fibrócitos, uma vez que contêm núcleos alongados paralelos às fibras de colágeno e o citoplasma delgado com poucos prolongamentos, os quais freqüentemente envolvem feixes de colágeno (Fig. 5.45). O citoplasma destas células raramente é visto ao microscópio de luz.

Os feixes de colágeno do tendão (**feixes primários**) se agregam em feixes maiores (**feixes secundários**) que são envolvidos por tecido conjuntivo frouxo contendo vasos sanguíneos e nervos. Finalmente, o tendão é envolvido externamente por uma bainha de conjuntivo denso. Em alguns ten-

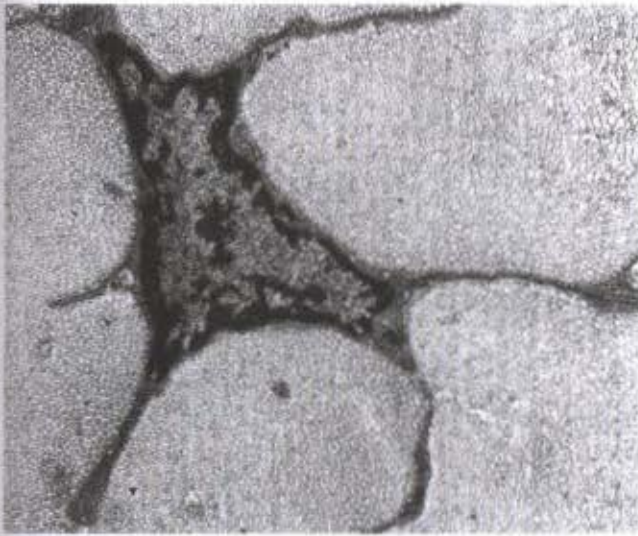



Fig. 5.45 Micrografia eletrônica de corte transversal de tendão. Trata-se de uma imagem muito rara na qual o citoplasma dos fibrócitos são observáveis neste tipo de estrutura. O escasso citoplasma dos fibrócitos é dividido em numerosos prolongamentos citoplasmáticos finos que se intrometem entre as fibrilas de colágeno. Observe que as fibras espessas de colágeno vistas ao microscópio de luz são formadas por fibrilas paralelas de colágeno de vários diâmetros. Médio aumento.

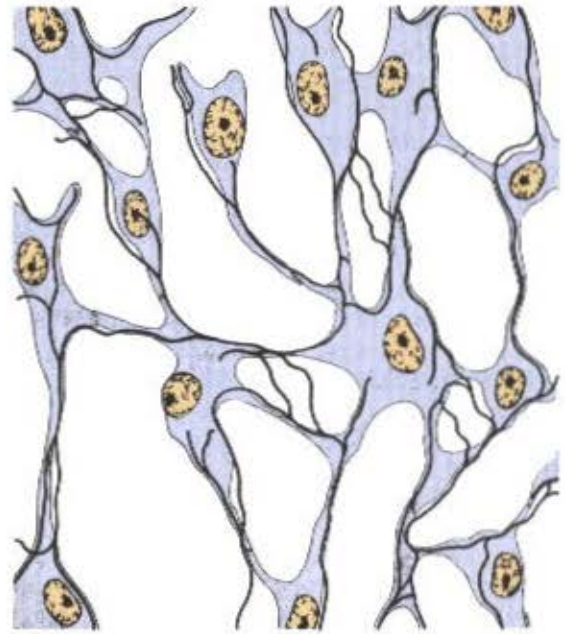



Fig. 5.46 Desenho ilustrando o tecido conjuntivo reticular mostrando apenas as células reticulares e as fibras (as células livres não estão representadas). As fibras reticulares são envolvidas pelo citoplasma das células reticulares; as fibras, entretanto, são extracelulares, separadas do citoplasma pela membrana plasmática da célula. No interior dos espaços (seios) as células e os fluidos tissulares se movimentam livremente.

dões esta bainha é dividida em duas camadas: uma presa ao tendão e a outra ligada a estruturas vizinhas. Entre estas duas camadas forma-se uma cavidade revestida por células achatadas de origem mesenquimal, que contém um líquido viscoso semelhante ao líquido sinovial das articulações, o qual contém água, proteínas, glicosaminoglicanas, glicoproteínas e íons. Este líquido atua como um lubrificante que facilita o deslizamento do tendão no interior da bainha.

Tecido Elástico

O tecido elástico é composto por feixes espessos e paralelos de fibras elásticas. O espaço entre as fibras é ocupado por fibras delgadas de colágeno e fibroblastos achatados. A abundância de fibras elásticas neste tecido lhe confere

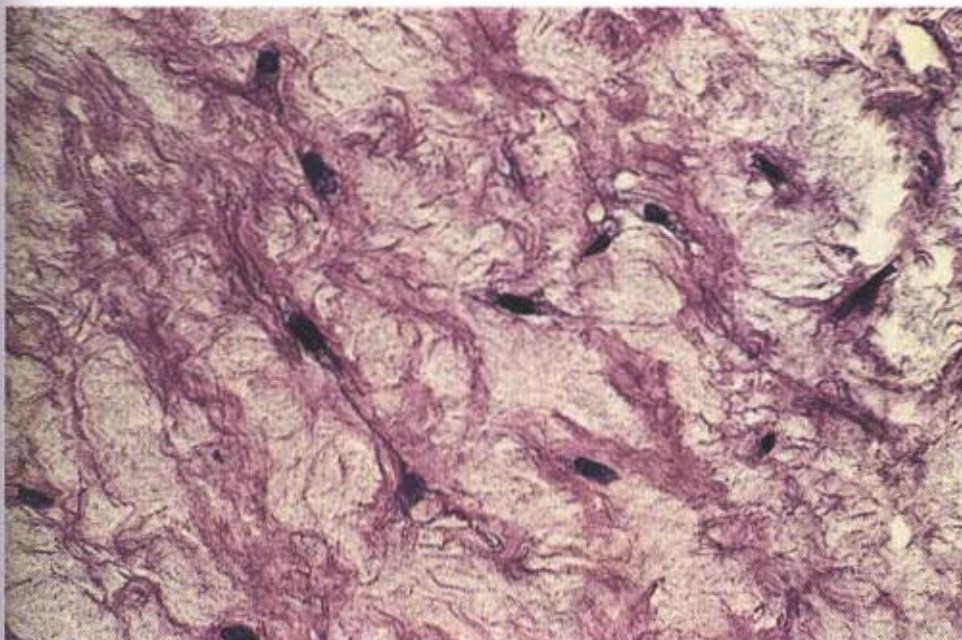



Fig. 5.47 Tecido mucoso de um embrião mostrando os fibroblastos imersos em uma matriz extracelular muito frouxa composta predominantemente de ácido hialurônico (glicosaminoglicana da matriz fundamental). Hematoxilina e eosina. Médio aumento.

uma cor amarela típica e grande elasticidade. O tecido elástico não é muito freqüente no organismo e está presente nos ligamentos amarelos da coluna vertebral e no ligamento suspensor do pênis.

O tecido reticular é muito delicado e forma uma rede tridimensional que suporta as células de alguns órgãos. É constituído por fibras reticulares intimamente associadas com fibroblastos especializados chamados de células reticulares (Fig. 5.46). O tecido reticular provê uma estrutura arquitetônica tal que cria um ambiente especial para órgãos linfóides e hematopoéticos (medula óssea, linfonodos e nódulos linfáticos e baço). As células reticulares estão dispersas ao longo da matriz e cobrem parcialmente, com seus prolongamentos citoplasmáticos, as fibras reticulares e a substância fundamental. O resultado deste arranjo é a formação de uma estrutura trabeculada semelhante a uma esponja (Fig. 5.46) dentro da qual as células e fluidos se movem livremente.

Ao lado das células reticulares encontram-se células do sistema fagocitário mononuclear que estão estrategicamente dispersas ao longo das trabéculas. Estas células funcionam monitorando o fluxo de materiais que passa lentamente através de espaços semelhantes a seios removendo organismos invasores por fagocitose.

O tecido mucoso é de consistência gelatinosa graças à predominância de matriz fundamental composta predominantemente de ácido hialurônico com muito poucas fibras. As principais células deste tecido são os fibroblastos. O tecido mucoso é o principal componente do cordão umbilical, onde ele é referido como **geléia de Wharton** (Fig. 5.47). Encontra-se também na polpa jovem dos dentes.

BIBLIOGRAFIA

Deyl Z, Adam M: *Connective Tissue Research: Chemistry, Biology and Physiology*. Liss, 1981.

Gay S, Miller EJ: *Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue*. Gustav Fischer, 1978.

Greca CP, Nader H, Dietrich CP, Abrahamsohn P, Zorn TM: Ultrastructural cytochemical characterization of collagen-associated proteoglicans in the endometrium of mice. *The Anat Rec*, **259**:413, 2000.

Hay ED (editor): *Cell Biology of Extracellular Matrix*, 2nd ed. Plenum, 1991.

Hogaboam C, Kunkel SL, et al: Novel role of transmembrane SCF for mast cell activation and eotaxin production in mast cell-fibroblast interaction. *J Immunol*, **160**:6166, 1998.

Jamur MC, et al: Identification and isolation of rat bone marrow-derived mast cells using the mast cell-specific monoclonal antibody AA4. *J Histochem Cytochem*, **49** (2):228, 2001.

Junqueira LCU et al: Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J*, **11**:447, 1979.

Junqueira LCU, Montes GS: Biology of collagen proteoglycan interaction. *Arch Histol Jpn*, **6**:589, 1983.

Kefalides NA et al: Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int Rev Cytol*, **1**:167, 1979.

Krstic RV: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology*. Springer-Verlag, 1984.

Mathews MB: *Connective Tissue, Macromolecular Structure and Evolution*. Springer-Verlag, 1975.

Mercalafe DD, Baram D, Mekori Y: Mast cells. *Physiol Reviews*, **77**:1033, 1997.

Montes GS et al: Collagen distribution in tissues. In: *Ultrastructure of the Connective Tissue Matrix*. Ruggieri A, Motta PM (editors). Martinus Nijhoff, 1984.

Montes GS, Junqueira LCU: The use of the picrosirius-polarization method for the study of biopathology of collagen. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **86**(suppl):1, 1991.

Prockop DJ et al: The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med*, **01**:13, 1979.

Sandberg LB et al: Elastin structure, biosynthesis, and relation to disease state. *N Engl J Med*, **4**:556, 1981.

Van Furth R (editor): *Mononuclear Phagocytes: Functional Aspects*. 2 vols. Martinus Nijhoff, 1980.

Yamada KM, Miyamoto S: Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. *Curr Opin Cell Biol*, **143**:2323, 1995.

6

Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um tipo especial de conjuntivo onde se observa predominância de células adiposas (**adipócitos**). Essas células podem ser encontradas isoladas ou em pequenos grupos no tecido conjuntivo comum, porém a maioria delas forma grandes agregados, constituindo o tecido adiposo espalhado pelo corpo. Em pessoas de peso normal, o tecido adiposo corresponde a 20-25% do peso corporal na mulher e 15-20% no homem.

O tecido adiposo é o maior depósito corporal de energia, sob a forma de triglicerídeos. As células hepáticas e o músculo esquelético também acumulam energia, mas sob a forma de glicogênio. Como os depósitos de glicogênio são menores, os grandes depósitos de triglicerídeos do tecido adiposo são as principais reservas de energia do organismo. Os triglicerídeos são mais eficientes como reserva energética porque fornecem 9,3 kcal/g contra apenas 4,1 kcal/g fornecidas pelo glicogênio. Os triglicerídeos do tecido adiposo não são depósitos estáveis, porém se renovam continuamente, e o tecido é muito influenciado por estímulos nervosos e hormonais. Além do papel energético, o tecido adiposo tem outras funções. Localizando-se embaixo da pele, modela a superfície, sendo em parte responsável pelas diferenças de contorno entre o corpo da mulher e do homem. Forma também coxins absorventes de choques, principalmente na planta dos pés e na palma das mãos. Como as gorduras são más condutoras de calor, o tecido adiposo contribui para o isolamento térmico do organismo. Além disso, preenche espaços entre outros tecidos e auxilia a manter certos órgãos em suas posições normais. O tecido adiposo tem também atividade secretora, sintetizando diversos tipos de moléculas.

Há duas variedades de tecido adiposo, que apresentam distribuição no corpo, estrutura, fisiologia e patologia diferentes. Uma variedade é o **tecido adiposo comum, amarelo ou unilocular**, cujas células, quando completamente desenvolvidas, contêm apenas uma gotícula de gordura que ocupa quase todo o citoplasma. A outra variedade é o **tecido adiposo pardo**, ou **multilocular**, formado por células que contêm numerosas gotículas lipídicas e muitas mitocôndrias.

TECIDO ADIPOSO UNILOCULAR

A cor do tecido unilocular varia entre o branco e o amarelo-escuro, dependendo da dieta. Essa coloração deve-se principalmente ao acúmulo de carotenos dissolvidos nas gotículas de gordura. Praticamente todo o tecido adiposo presente em humanos adultos é do tipo unilocular. Seu acúmulo em certos locais é influenciado pelo sexo e pela idade da pessoa.

Esse tecido forma o **panículo adiposo**, camada disposta sob a pele e que é de espessura uniforme por todo o corpo do recém-nascido. Com a idade, o panículo adiposo tende a desaparecer de certas áreas, desenvolvendo-se em outras. Esta deposição seletiva de gorduras é regulada, principalmente, pelos hormônios sexuais e pelos hormônios produzidos pela camada cortical da glândula adrenal.

As células adiposas uniloculares são grandes, medindo em geral 50-150 µm de diâmetro. Quando isoladas, estas células são esféricas, tornando-se poliédricas no tecido adiposo pela compressão recíproca. A gotícula lipídica é removida pelo álcool e pelo xilol, usados na técnica histológica. Por isso, nos cortes histológicos comuns, cada célula mostra apenas uma delgada camada de citoplasma, como se fosse um anel, em torno do espaço deixado pela gotícula lipídica removida (Fig. 6.1). A demonstração dos lipídios pode ser feita nos cortes histológicos obtidos por congelação, sem a passagem dos tecidos nos solventes de lipídios, e corados com Sudan III (alaranjado) ou Sudan black. Nos preparados histológicos comuns, as finas camadas de citoplasma restantes após a remoção dos triglicerídeos freqüentemente se rompem, distorcendo a estrutura do tecido. O microscópio eletrônico mostrou que, além da gotícula lipídica principal, existem outras muito menores. Todas essas gotículas, independentemente do tamanho, são desprovidas de membrana envolvente. Cada célula adiposa é envolvida por uma lâmina basal, e sua membrana plasmática mostra numerosas vesículas de pinocitose.

O tecido unilocular apresenta septos de conjuntivo, que contêm vasos e nervos. Desses septos partem fibras reticulares (colágeno III) que vão sustentar as células adiposas.

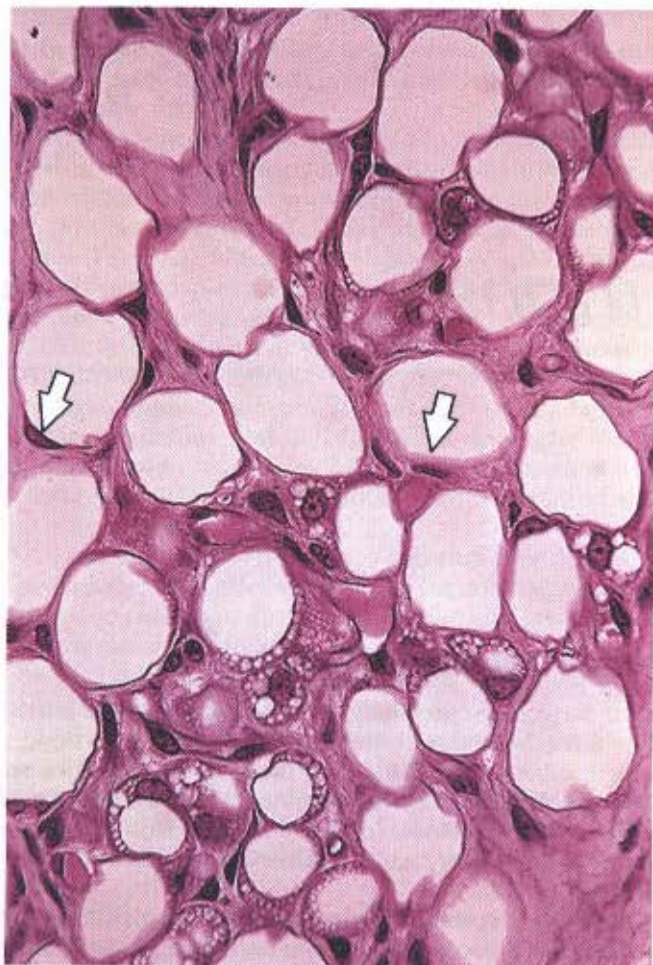



Fig. 6.1 Corte de tecido adiposo unilocular de um mamífero jovem. As setas indicam núcleos de adipócitos (células adiposas) comprimidos contra a membrana celular pela pressão dos lipídios. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

A vascularização do tecido adiposo é muito abundante, quando se considera a pequena quantidade de citoplasma funcionante. A relação volume de capilar sanguíneo/volume de citoplasma é maior no tecido adiposo do que no músculo estriado, por exemplo.

Deposição e Mobilização dos Lipídios

Os lipídios armazenados nas células adiposas são principalmente triglicerídeos, isto é, ésteres de ácidos graxos e glicerol. Os triglicerídeos armazenados originam-se da seguinte maneira:

- absorvidos da alimentação e trazidos até as células adiposas como triglicerídeos dos **quilomícrons**;
- oriundos do fígado e transportados até o tecido adiposo, sob a forma de triglicerídeos constituintes das lipoproteínas de pequeno peso molecular, ou **VLDL** (*Very Low Density Lipoproteins*);
- da síntese nas próprias células adiposas, a partir da glicose.

Os quilomícrons são partículas cujo diâmetro pode atingir 3 μm, formadas pelas células epiteliais do intestino delgado, a partir dos nutrientes absorvidos. São constituídos por 90% de triglicerídeos e pequenas quantidades de colesterol, fosfolipídios e proteínas. Após deixarem as células epiteliais, os quilomícrons penetram nos capilares linfáticos do intestino e são levados pela corrente linfática, indo posteriormente atingir o sangue, que os distribui por todo o organismo. Nos capilares sanguíneos do tecido adiposo, graças à enzima **lipase lipoprotéica**, produzida pelas células adiposas, ocorre a hidrólise dos quilomícrons e das lipoproteínas (VLDL) plasmáticas, com liberação de seus componentes, ácidos graxos e glicerol, que se difundem para o citoplasma das células adiposas, onde se recombinam para formar novas moléculas de triglicerídeos, que são depositadas (Fig. 6.2). As células adiposas podem sintetizar ácidos graxos e glicerol a partir de glicose, processo que é acelerado pela insulina. Este hormônio estimula também a penetração da glicose na célula adiposa (e em outras células também).

Quando necessária, a hidrólise dos triglicerídeos é desencadeada principalmente pela noradrenalina. Este neurotransmissor é liberado pelas terminações pós-ganglionares dos nervos simpáticos do tecido adiposo e captado por receptores da membrana dos adipócitos que ativam a **lipase sensível a hormônio** (intracelular), promovendo a liberação de ácidos graxos e glicerol, que se difundem para os capilares do tecido adiposo. Os ácidos graxos, que são quase insolúveis na água, ligam-se à parte hidrofóbica das moléculas de albumina do plasma sanguíneo (Fig. 6.2) e são transportados para outros tecidos, onde serão utilizados como fonte de energia. O glicerol, muito solúvel no plasma, é captado pelo fígado e reaproveitado.

O tecido adiposo unilocular e o multilocular são inervados por fibras simpáticas do sistema nervoso autônomo (ver Cap. 9). No tecido unilocular, as terminações nervosas são encontradas apenas na parede dos vasos sanguíneos; os adipócitos não são diretamente inervados. Já no tecido multilocular as terminações nervosas simpáticas atingem diretamente as células adiposas. O sistema nervoso autônomo (simpático) desempenha importante papel na mobilização das gorduras, quando os organismos são sujeitos a atividades físicas intensas, jejuns prolongados ou ao frio.

A remoção dos lipídios, nos casos de necessidade energética, não se faz por igual em todos os locais. Primeiro são mobilizados os depósitos subcutâneos, os do mesentério e os retroperitoneais, enquanto o tecido adiposo localizado nos coxins das mãos e dos pés resiste a longos períodos de desnutrição.

Após períodos de alimentação muito deficiente em calorias, o tecido adiposo unilocular perde quase toda a sua gordura e se transforma em um tecido com células poligonais ou fusiformes, com raras gotículas lipídicas.

O tecido adiposo unilocular é também um órgão secretor. Sintetiza várias moléculas como **adiponectina** e **leptina**, que são transportadas pelo sangue, e a **lipase lipoprotéica** já mencionada, que fica ligada à superfície das células endoteliais dos capilares sanguíneos situados em volta dos adipócitos. A **leptina** é um hormônio protéico constituído por 164 aminoácidos. Diversas células no cérebro e em outros órgãos têm receptores para leptina. Esta molécula participa da regulação da quantidade de tecido

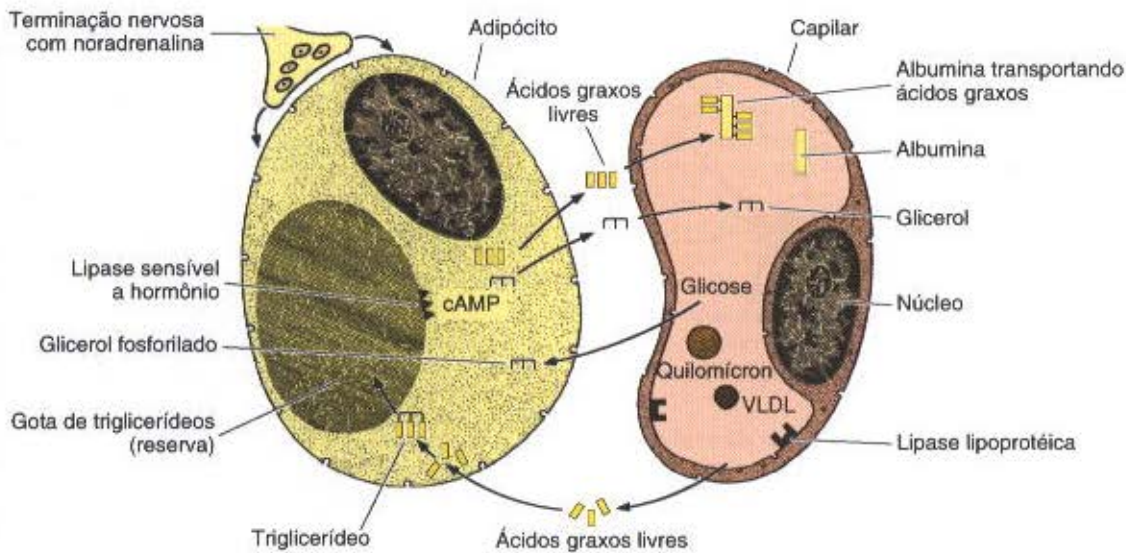



Fig. 6.2. Os processos de deposição e remoção de lipídios nos adipócitos. Os triglicerídeos são transportados do intestino e do fígado principalmente sob a forma de quilomícrons e outras lipoproteínas, como as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*). Nos capilares do tecido adiposo essas lipoproteínas são atacadas pela enzima lipase lipoprotéica, liberando ácidos graxos e glicerol. Essas duas moléculas se difundem do capilar para o citoplasma do adipócito, onde vão formar triglicerídeos que são depositados até serem necessários. Noradrenalina liberada nas terminações nervosas estimula o sistema intracelular de AMP cíclico (cAMP) que ativa a lipase sensível a hormônio. Esta lipase hidrolisa os triglicerídeos armazenados, formando-se ácidos graxos livres e glicerol. Essas duas substâncias se difundem para o interior do capilar, onde os ácidos graxos vão se ligar à porção hidrofóbica das moléculas de albumina para serem distribuídos para tecidos distantes, onde serão usados como fonte de energia. O glicerol permanece livre no sangue e será captado principalmente pelo fígado.

adiposo no corpo e da ingestão de alimentos. A leptina atua principalmente no hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia.

APLICAÇÃO MÉDICA

Obesidade

É difícil definir obesidade. Para fins práticos, pode-se dizer que é obesa a pessoa com 20% ou mais acima do peso considerado normal para sua altura. Nos países desenvolvidos a obesidade é mais freqüente do que todas as deficiências alimentares somadas. Essencialmente, a obesidade resulta de ingestão de calorias acima das necessidades para as atividades normais da pessoa. Em adultos, a obesidade se deve a um aumento na quantidade de triglicerídeos depositados em cada adipócito unilocular, sem que exista aumento no número de adipócitos (**obesidade hipertrófica**). Principalmente em crianças, pode haver também a **obesidade hiperplástica**. Neste caso tem lugar um aumento no número de adipócitos uniloculares. Essa distinção entre dois tipos histológicos de obesidade tem pouca importância prática; nos dois casos, a causa principal é o excesso de calorias na alimentação. As calorias dos alimentos não gastas nas atividades físicas da pessoa são depositadas nas células adiposas uniloculares. As pessoas obesas são mais propensas a doenças articulares, hipertenção arterial, diabete, aterosclerose, enfarte do miocárdio e isquemia cerebral. A obesidade é um distúrbio altamente prejudicial ao organismo. Em geral, encurta a vida da pessoa e prejudica muito a qualidade de vida.

Histogênese do Tecido Adiposo Unilocular

As células adiposas uniloculares se originam no embrião, a partir de células derivadas do mesênquima, os **lipoblastos.** Estas células são parecidas com os fibroblastos, porém logo acumulam gordura no seu citoplasma. As gotículas lipídicas são inicialmente separadas umas das outras, porém muitas se fundem, formando a gotícula única característica da célula adiposa unilocular (Fig. 6.3).

APLICAÇÃO MÉDICA

Tumores do Tecido Adiposo Unilocular

Os adipócitos uniloculares com freqüência originam tumores benignos, os **lipomas**, geralmente removidos cirurgicamente com grande facilidade. Os tumores malignos dos adipócitos uniloculares, ou **lipossarcomas**, são muito menos freqüentes do que os lipomas, porém de tratamento muito mais difícil porque facilmente formam metástases. Lipossarcomas só costumam aparecer em pessoas com mais de 50 anos de idade.

TECIDO ADIPOSO MULTILOCULAR

O tecido multilocular é chamado também de tecido adiposo pardo, por sua cor característica. Essa cor é devida à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias presentes em suas células. Por serem ricas em citocromos, as mitocôndrias têm cor avermelhada. Ao contrário do tecido unilocular, que é encontrado por quase todo o corpo, o tecido pardo é de distribuição limitada, localizando-se

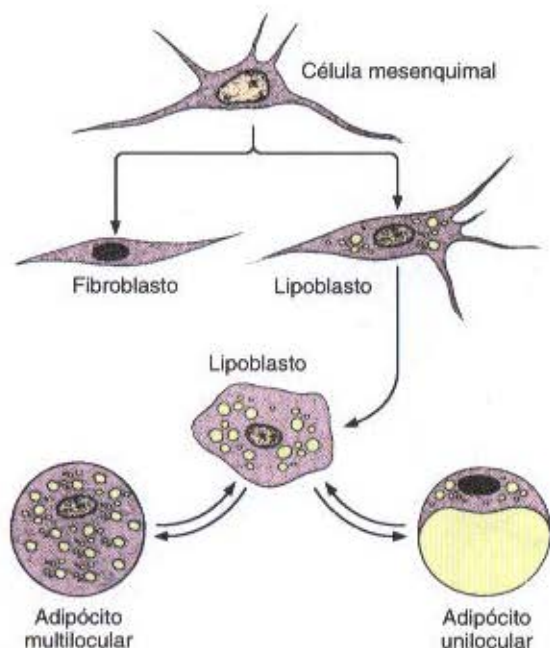



Fig. 6.3 Origem e desenvolvimento das células adiposas. A célula mais superior é uma célula mensenquimal indiferenciada que, além de formar outros tipos celulares, dá origem aos fibroblastos (esquerda) e aos lipoblastos (direita). Os lipoblastos diferenciam-se em células adiposas. Quando a gordura é mobilizada para atender às necessidades metabólicas do organismo, as células adiposas maduras podem voltar a apresentar apenas algumas gotículas em seu citoplasma. Nesse caso ela volta a um estágio pelo qual passou durante a histogênese (setas nos dois sentidos). As células não foram desenhadas na mesma escala. A célula adiposa madura é maior em relação às outras células mostradas no desenho.

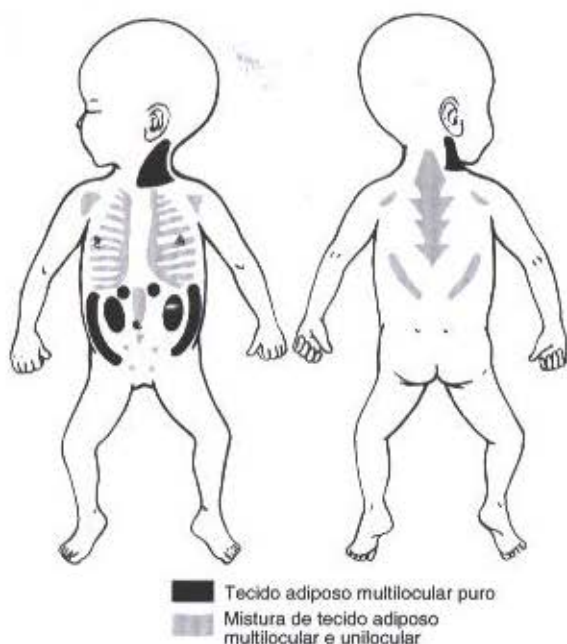



Fig. 6.4 Distribuição do tecido adiposo multilocular no feto humano. Áreas em negro: tecido adiposo multilocular. Áreas sombreadas: mistura de tecidos multilocular e unilocular. (Modificado e reproduzido com permissão de Merklin, RJ: Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* **178**: 637, 1974.)

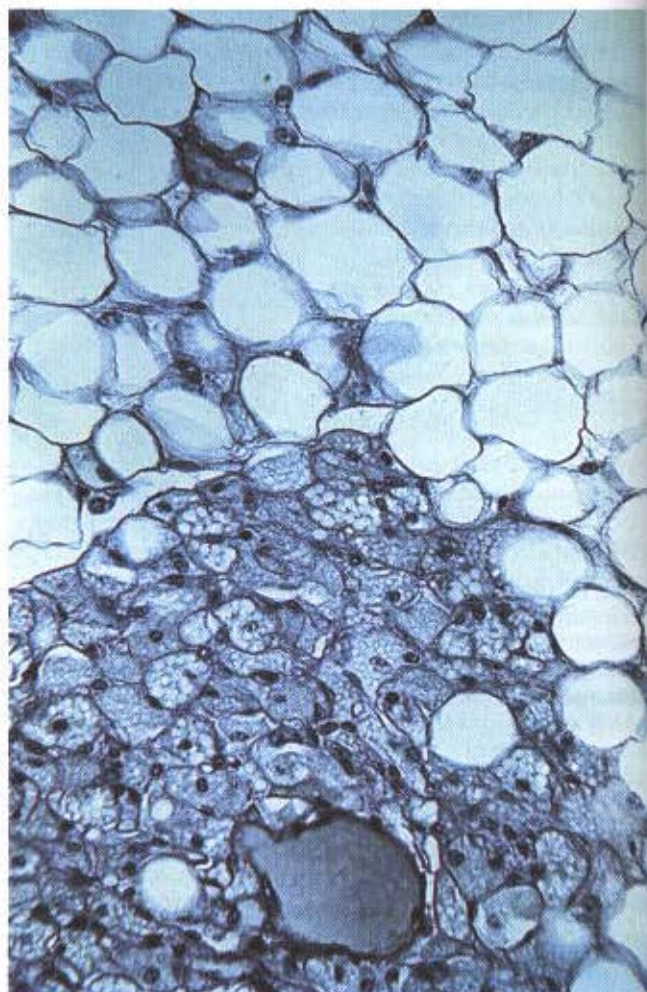



Fig. 6.5 Fotomicrografia de tecido adiposo multilocular (parte inferior) com suas células características contendo núcleos esféricos centrais e múltiplas gotículas de lipídios no citoplasma. Para comparação, a parte superior da fotomicrografia mostra o tecido unilocular. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

em áreas determinadas. Esse tecido é abundante nos animais que hibernam, onde foi chamado **glândula hibernante** (designação inapropriada).

No feto humano e no recém-nascido, o tecido adiposo multilocular apresenta localização bem determinada (Fig. 6.4). Como este tecido não cresce, sua quantidade no adulto é extremamente reduzida.

As células do tecido adiposo multilocular são menores do que as do tecido adiposo comum e têm forma poligonal. O citoplasma é carregado de gotículas lipídicas de vários tamanhos (Figs. 6.5 e 6.6) e contém numerosas mitocôndrias, cujas cristas são particularmente longas, podendo ocupar toda a espessura da mitocôndria (Fig. 6.6).

No tecido adiposo multilocular, as células tomam um arranjo epitelióide, formando massas compactas em associação com capilares sanguíneos, lembrando as glândulas endócrinas.

O tecido adiposo multilocular é especializado na produção de calor, tendo papel importante nos mamíferos que hibernam. Na espécie humana, a quantidade deste tecido

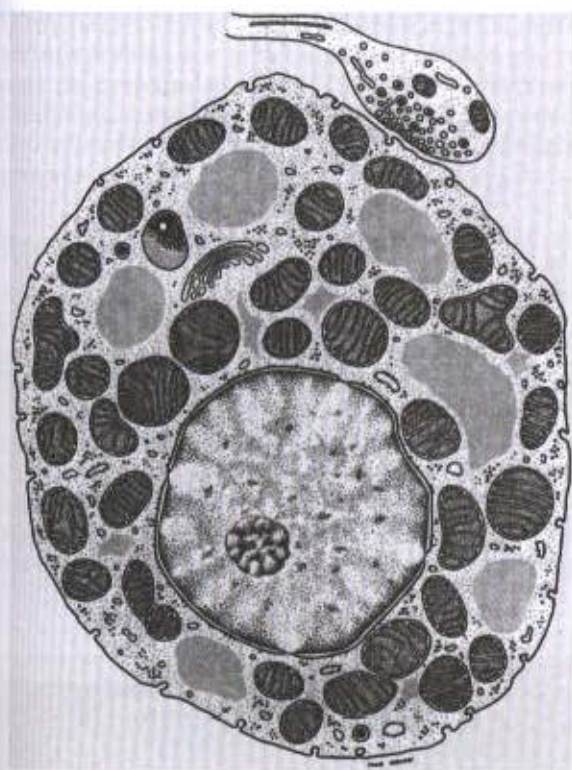



Fig. 6.6 Desenho da ultra-estrutura da célula adiposa multilocular mostrando uma terminação do sistema nervoso simpático, com vesículas sinápticas contendo material elétron-denso. O citoplasma dessa célula contém muitas mitocôndrias, situadas entre as gotículas lipídicas, que estão representadas em cinza.

só é significativa no recém-nascido, com função auxiliar na termorregulação.

Ao ser estimulado pela liberação de noradrenalina nas terminações nervosas abundantes em torno das suas células (Fig. 6.6), o tecido adiposo multilocular acelera a lipólise e a oxidação dos ácidos graxos. A oxidação dos ácidos graxos produz calor e não ATP, como dos tecidos em geral, porque as mitocôndrias do tecido multilocular apresentam, nas suas membranas internas, uma proteína transmembrana chamada **termogenina** ou **UCP 1** (**U**n**C**oupling **P**rotein 1). Esta proteína permite a volta para a matriz mitocondrial dos prótons transportados para o espaço intermembranoso, sem que eles passem pelo sistema de ATP sintetase existente nos corpúsculos elementares das mitocôndrias. Em conseqüência, a energia gerada pelo fluxo de prótons não é usada para sintetizar ATP, sendo dissipada como calor. O calor aquece o sangue contido na extensa rede capilar do tecido multilocular e é distribuído por todo o corpo, indo aquecer os diversos órgãos.

Nas espécies que hibernam, o despertar da hibernação é devido à ação de estímulos nervosos sobre o tecido multilocular, que funciona como um "acendedor" dos outros tecidos, por distribuir para estes o sangue aquecido.

Em humanos, a função deste tecido está restrita aos primeiros meses de vida pós-natal. Durante esse tempo, o tecido adiposo multilocular produz calor, protegendo o recém-nascido contra o frio.

Histogênese do Tecido Adiposo Multilocular

Sua formação é diferente da observada no tecido unilocular. As células mesenquimais que vão formar o tecido multilocular tornam-se epitelióides, adquirindo um aspecto de glândula endócrina cordonal, antes de acumularem gordura. Não há neoformação de tecido adiposo multilocular após o nascimento nem ocorre transformação de um tipo de tecido adiposo em outro.

BIBLIOGRAFIA

Angel A et al (editors): *The Adipocyte and Obesity: Cellular and Molecular Mechanisms*. Raven Press, 1983.

Argyropoulos G, Harper, ME: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* **92**(5): 2187, 2002.

Forbes, GB: The companionship of lean and fat. *Basic Life Sci* **60**:1, 1993.

Giacobino JP: Uncoupling proteins, leptin, and obesity: an updated review. *Ann N Y Acad Sci* **967** (Jun): 398, 2002.

Hagen T, Vidal-Puig A: Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. *Minerva Med* **93**(1): 41, 2002.

Haque, WA et al: Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Cli Endocrinol Metab* **87**(5): 2395, 2002.

Havel, PJ: Control of energy homeostase and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* **13**(1): 51, 2002.

Matarese G: Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine News* **11**:7, 2000.

Matson CA et al: Leptin and regulation of body adiposity. *Diabetes Rev* **4**: 488, 1999.

Merklin RJ: Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* **178**:637, 1974.

Napolitano L: The differentiation of white adipose cells: An electron microscope study. *J Cell Biol* **18**:663, 1963.

Nedergaard J, Lindenberg O: The brown fat cell. *Int Rev Cytol* **74**:310, 1982.

Schubring C et al: Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **88**:121, 2000.

Stern JS, Greenwood MR: A review of development of adipose cellularity in man and animals. *Fed Proc* **33**:1952, 1974.

7

Tecido Cartilaginoso

O tecido cartilaginoso é uma forma especializada de tecido conjuntivo de consistência rígida. Desempenha a função de suporte de tecidos moles, reveste superfícies articulares, onde absorve choques, e facilita o deslizamento dos ossos nas articulações. A cartilagem é essencial para a formação e o crescimento dos ossos longos, na vida intra-uterina e depois do nascimento. Como os demais tipos de conjuntivo, o tecido cartilaginoso contém células, os **condrócitos**, e abundante material extracelular, que constitui a **matriz.** As cavidades da matriz, ocupadas pelos condrócitos, são chamadas **lacunas**. Uma lacuna pode conter um ou mais condrócitos.

As funções do tecido cartilaginoso dependem principalmente da estrutura da matriz, que é constituída por colágeno ou colágeno mais elastina, em associação com macromoléculas de proteoglicanas (proteínas + glicosaminoglicanas), ácido hialurônico e diversas glicoproteínas.

Como o colágeno e a elastina são flexíveis, a consistência firme das cartilagens se deve, principalmente, às ligações eletrostáticas entre as glicosaminoglicanas sulfatadas e o colágeno, e à grande quantidade de moléculas de água presas a essas glicosaminoglicanas (água de solvatação), o que confere turgidez à matriz. O tecido cartilaginoso não possui vasos sanguíneos, sendo nutrido pelos capilares do conjuntivo envolvente (pericôndrio). As cartilagens que revestem a superfície dos ossos nas articulações móveis não têm pericôndrio e recebem nutrientes do líquido sinovial das cavidades articulares. Em alguns casos, vasos sanguíneos atravessam as cartilagens, indo nutrir outros tecidos. O tecido cartilaginoso é também desprovido de vasos linfáticos e de nervos.

Conforme as diversas necessidades funcionais do organismo, as cartilagens se diferenciam em três tipos: **cartilagem hialina**, que é a mais comum e cuja matriz possui delicadas fibrilas constituídas principalmente de colágeno tipo II (Fig. 7.1); **cartilagem elástica**, que possui poucas fibrilas de colágeno tipo II e abundantes fibras elásticas; e **cartilagem fibrosa**, que apresenta matriz constituída preponderantemente por fibras de colágeno tipo I.

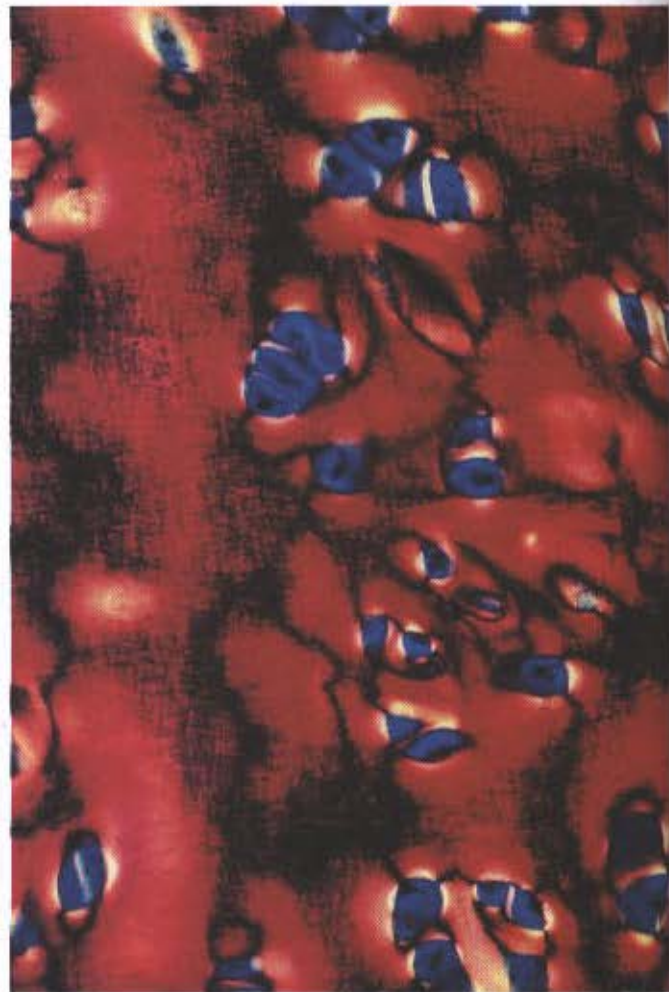



Fig. 7.1 Fotomicrografia da cartilagem hialina. A matriz extracelular foi digerida pela enzima papaína, para destacar os agregados de fibrilas de colágeno tipo II. Esses agregados aparecem na fotomicrografia como áreas escuras. Coloração pelo picro-sirius e foto com luz polarizada. Aumento médio.

As cartilagens (exceto as articulares e a cartilagem fibrosa) são envolvidas por uma bainha conjuntiva que recebe o nome de **pericôndrio** (Figs. 7.2 e 7.4), o qual continua gradualmente com a cartilagem por uma face e com o conjuntivo adjacente pela outra. O pericôndrio contém vasos sanguíneos e linfáticos, e nervos.

CARTILAGEM HIALINA

É o tipo mais freqüentemente encontrado no corpo humano e, por isso, o mais estudado. A fresco, a cartilagem hialina é branco-azulada e translúcida. Forma o primeiro esqueleto do embrião, que posteriormente é substituído por um esqueleto ósseo. Entre a diáfise e a epífise dos ossos longos em crescimento observa-se o disco epifisário, de cartilagem hialina, que é responsável pelo crescimento do osso em extensão.

No adulto, a cartilagem hialina é encontrada principalmente na parede das fossas nasais, traquéia e brônquios, na extremidade ventral das costelas e recobrindo as superfícies articulares dos ossos longos (articulações com grande mobilidade).

Fig. 7.2 Fotomicrografia da cartilagem hialina. Observe que os condrócitos estão localizados nas lacunas da matriz e muitos fazem parte de grupos isógenos. Na parte superior e na inferior aparece o pericôndrio corado em rosa. As células do pericôndrio gradualmente se diferenciam em condrócitos. Coloração HE. Pequeno aumento.

Matriz

A cartilagem hialina é formada, em 40% do seu peso seco, por fibrilas de colágeno tipo II associadas ao ácido hialurônico, proteoglicanas muito hidratadas e glicoproteínas. Nos preparados comuns, o colágeno não se distingue porque está principalmente sob a forma de fibrilas de dimensões submicroscópicas; além disso, as fibrilas têm índice de refração muito semelhante ao das macromoléculas que as envolvem.

Além do colágeno, a matriz contém **glicosaminoglicanas** combinadas por covalência com proteínas, formando **proteoglicanas**. Cada molécula de proteoglicana consiste em uma parte central protéica (cerne), de onde irradiam numerosas moléculas não ramificadas e relativamente curtas de glicosaminoglicanas sulfatadas (condroitina-4-sulfatada, condroitina-6-sulfatada e queratana sulfatada). As moléculas de proteoglicanas parecem escovas de limpar tubos de ensaio, onde a proteína (cerne protéico) representa a parte central e as moléculas de glicosaminoglicanas correspondem aos pêlos da escova. Até 200 dessas proteoglicanas podem estabelecer ligações não covalentes com uma única molécula de ácido hialurônico (Fig. 7.3), que é uma glicosamina não sulfatada e de alto peso molecular, para formar um agregado molecular enorme, medindo até 4 μm, muito importante para manter a rigidez da matriz cartilaginosa. Esses agregados de proteoglicanas ligam-se às fibrilas colágenas, formando o arcabouço macromolecular da matriz.

O alto conteúdo de água de solvatação das moléculas de glicosaminoglicanas atua como um sistema de absor-

Fig. 7.3 Representação esquemática da organização molecular da matriz da cartilagem hialina. As proteínas de ligação unem por covalência a proteína central das proteoglicanas às moléculas muito longas do ácido hialurônico (HA). As cadeias de sulfatos de condroitina da proteoglicana estabelecem ligações eletrostáticas com as fibras colágenas, contribuindo para a rigidez da matriz. O oval da figura superior delimita a área representada em maior aumento no desenho inferior.

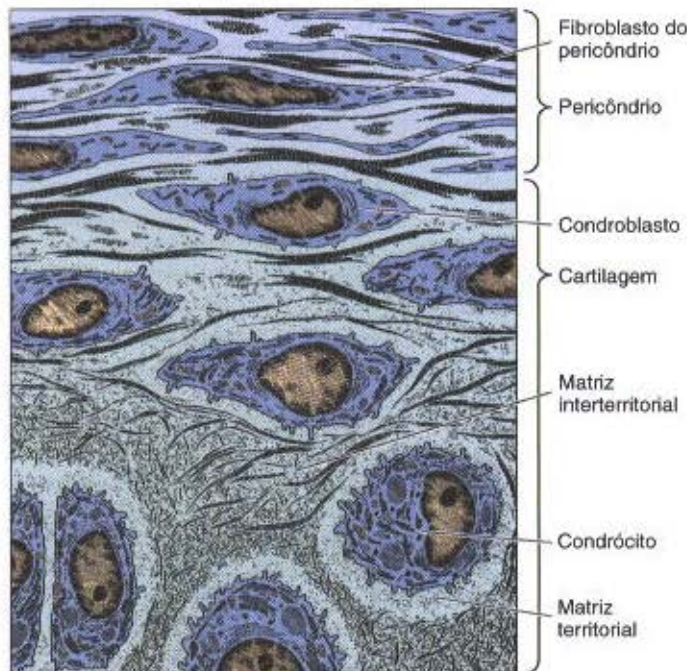



Fig. 7.4 Esquema da transição entre o pericôndrio e a cartilagem hialina. À medida que se diferenciam em condrócitos, as células alongadas do pericôndrio tornam-se globosas e sua superfície, irregular. A matriz da cartilagem contém fibrilas colágenas muito finas (colágeno tipo II), exceto em volta dos condrócitos, onde a matriz consiste principalmente em proteoglicanas; esta região na periferia dos condrócitos é a matriz capsular.

ção de choques mecânicos, ou mola biomecânica, de grande significado funcional, principalmente nas cartilagens articulares (ver Cap. 8).

Outro componente importante da matriz da cartilagem hialina é a glicoproteína estrutural **condronectina**, uma macromolécula com sítios de ligação para condrócitos, fibrilas colágenas tipo II e glicosaminoglicanas. Assim, a condronectina participa da associação do arcabouço macromolecular da matriz com os condrócitos.

Em torno dos condrócitos existem zonas estreitas (Figs. 7.2 e 7.4), ricas em proteoglicanas e pobres em colágeno. Essas zonas mostram basofilia, metacromasia e a reação PAS mais intensas do que o resto da matriz, sendo impropriamente chamadas de **cápsulas**, porque inicialmente se acreditava que constituíssem uma parede envolvendo as células. A basofilia da matriz da cartilagem se deve à presença das glicosaminas contendo radicais sulfato.

Pericôndrio

Todas as cartilagens hialinas, exceto as cartilagens articulares, são envolvidas por uma camada de tecido conjuntivo, denso na sua maior parte, denominado **pericôndrio** (Figs. 7.2 e 7.6). Além de ser uma fonte de novos condrócitos para o crescimento, o pericôndrio é responsável pela nutrição, oxigenação e eliminação dos refugos metabólicos da cartilagem, porque nele estão localizados vasos sanguíneos e linfáticos, inexistentes no tecido cartilaginoso.

O pericôndrio é formado por tecido conjuntivo muito rico em fibras de colágeno tipo I na parte mais superficial,

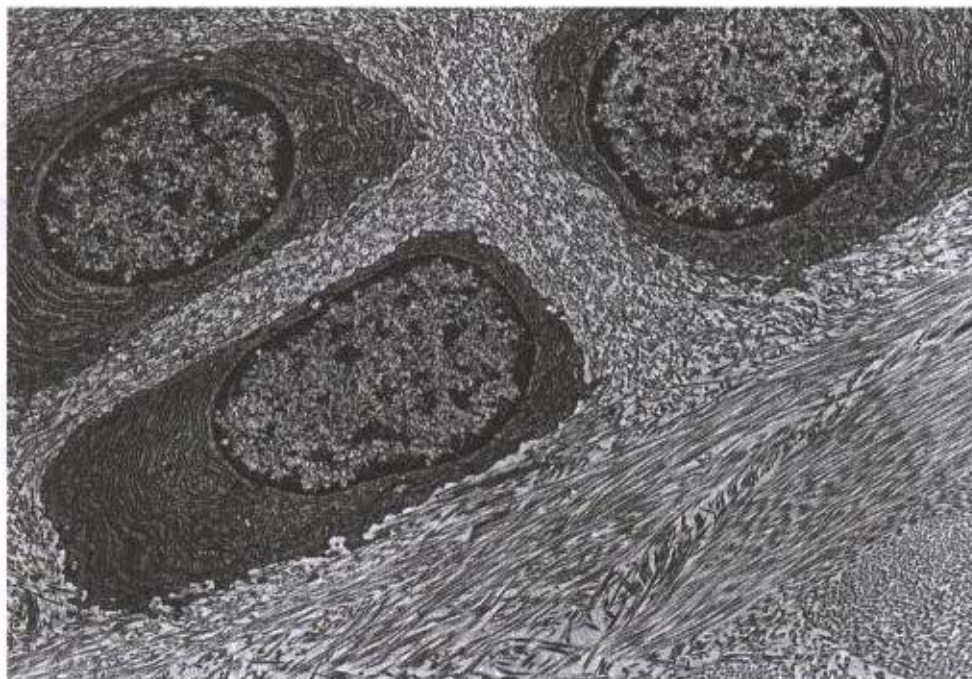



Fig. 7.5 Micrografia eletrônica de corte da cartilagem fibrosa de um animal jovem, mostrando três condrócitos em suas lacunas. Notar a abundância de retículo endoplasmático rugoso no citoplasma dos condrócitos. Estas células estão sintetizando as moléculas da matriz. Na matriz existe grande quantidade de fibrilas colágenas. 3.750×.

porém gradativamente mais rico em células à medida que e aproxima da cartilagem. Morfologicamente, as células do pericôndrio são semelhantes aos fibroblastos, porém as situadas mais profundamente, isto é, próximo à cartilagem, podem facilmente multiplicar-se por mitoses e originar condrócitos, caracterizando-se assim, funcionalmente, como condroblastos.

Condrócitos

Na periferia da cartilagem hialina, os condrócitos apresentam forma alongada, com o eixo maior paralelo à superfície. Mais profundamente, são arredondados e aparecem em grupos de até oito células, chamados **grupos isógenos** (Fig. 7.2), porque suas células são originadas de um único **condroblasto**.

As células e a matriz cartilaginosa sofrem retração durante o processo histológico, o que explica a forma estrelada dos condrócitos e seu afastamento da cápsula. Nos tecidos vivos e nos cortes cuidadosamente preparados, os condrócitos ocupam totalmente as lacunas (Fig. 7.5). A superfície dos condrócitos parece regular ao microscópio óptico, porém o eletrônico mostra reentrâncias e saliências maiores e mais freqüentes nos condrócitos jovens. Essa disposição aumenta a superfície dos condrócitos, facilitando as trocas com o meio extracelular, o que é importante para a nutrição dessas células, tão afastadas da corrente sanguínea.

Os condrócitos são células secretoras de colágeno, principalmente do tipo II, proteoglicanas e glicoproteínas, como a condronectina.

Uma vez que as cartilagens são desprovidas de capilares sanguíneos, a oxigenação dos condrócitos é deficiente, vivendo essas células sob baixas tensões de oxigênio. A cartilagem hialina degrada a glicose principalmente por mecanismo anaeróbio, com formação de ácido láctico como produto final. Os nutrientes trazidos pelo sangue atravessam o pericôndrio, penetram na matriz da cartilagem e vão até os condrócitos mais profundos. Os mecanismos dessa movimentação de moléculas são principalmente a difusão através da água de solvatação das macromoléculas e o bombeamento promovido pelas forças de compressão e descompressão exercidas sobre as cartilagens. A falta de capilares sanguíneos limita a espessura máxima das cartilagens.

O funcionamento dos condrócitos depende de um balanço hormonal adequado. A síntese de proteoglicanas é acelerada pela tiroxina e testosterona, e diminuída pela cortisona, hidrocortisona e estradiol. O hormônio do crescimento, produzido pela hipófise, promove a síntese de **somatomedina C** pelo fígado. A somatomedina C aumenta a capacidade sintética dos condroblastos e também a multiplicação dessas células, estimulando o crescimento das cartilagens.

Histogênese

No embrião, os esboços das cartilagens surgem no mesênquima (Fig. 7.6). A primeira modificação observada consiste no arredondamento das células mesenquimatosas, que retraem seus prolongamentos e, multiplicando-se rapidamente, formam aglomerados. As células assim formadas têm citoplasma muito basófilo e recebem o nome de **condroblastos**. Em seguida começa a síntese da matriz, o que afasta os condroblastos uns dos outros. A diferenciação das cartilagens dá-se do centro para a periferia, de modo que as células mais centrais já apresentam as características de condrócitos, enquanto as mais periféricas ainda são condroblastos típicos. O mesênquima superficial vai formar o pericôndrio.

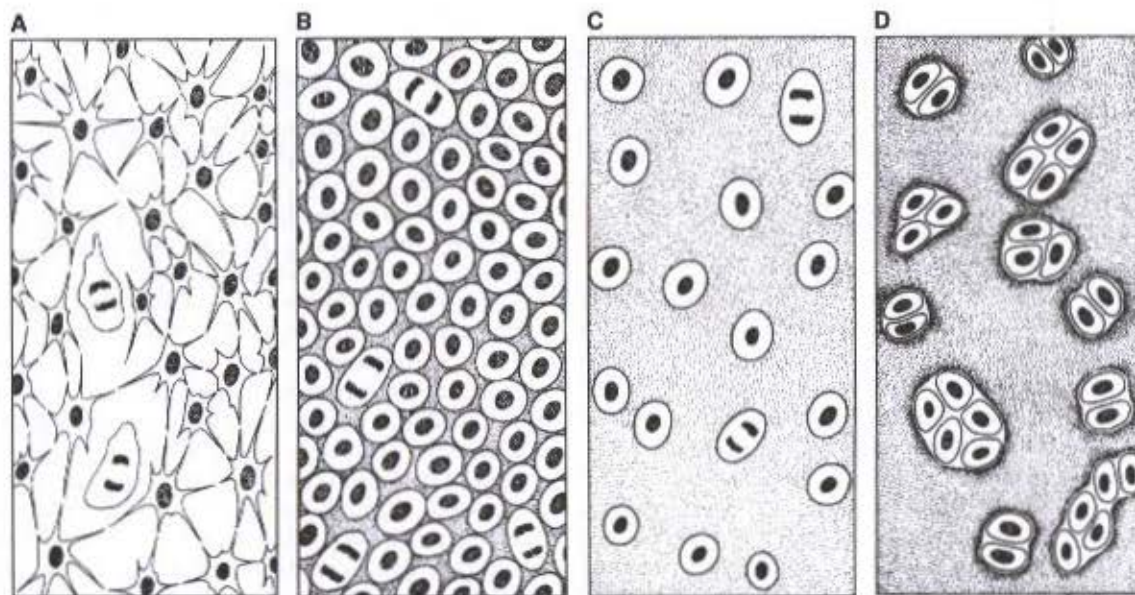



Fig. 7.6 Histogênese da cartilagem hialina, a partir do mesênquima (primeiro desenho, à esquerda). A multiplicação das células mesenquimatosas forma um tecido muito celular. Em seguida, pela produção da matriz, os condroblastos se afastam. Finalmente, a multiplicação mitótica destas células dá origem aos grupos de condrócitos (grupos isógenos).

Crescimento

O crescimento da cartilagem deve-se a dois processos: o **crescimento intersticial**, por divisão mitótica dos condrócitos preexistentes; e o **crescimento aposicional**, que se faz a partir das células do pericôndrio. Nos dois casos, os novos condrócitos formados logo produzem fibrilas colágenas, proteoglicanas e glicoproteínas, de modo que o crescimento real é muito maior do que o produzido pelo aumento do número de células. O crescimento intersticial é menos importante e quase só ocorre nas primeiras fases da vida da cartilagem. À medida que a matriz se torna cada vez mais rígida , o crescimento intersticial deixa de ser viável e a cartilagem passa a crescer somente por aposição. Células da parte profunda do pericôndrio multiplicam-se e diferenciam-se em condrócitos, que são adicionados à cartilagem. A parte superficial das cartilagens em crescimento mostra transições entre as células do pericôndrio e os condrócitos (Figs. 7.2 e 7.4).

APLICAÇÃO MÉDICA

Alterações Degenerativas

Em comparação com os outros tecidos, a cartilagem hialina é sujeita com relativa freqüência a processos degenerativos. O mais comum é a calcificação da matriz, que consiste na deposição de fosfato de cálcio sob a forma de cristais de hidroxiapatita, precedida por um aumento de volume e morte das células.

As Cartilagens Não se Regeneram Bem

A cartilagem que sofre lesão regenera-se com dificuldade e, freqüentemente, de modo incompleto, salvo em crianças de pouca idade. No adulto, a regeneração se dá pela atividade do pericôndrio. Quando ocorre lesão de uma cartilagem, células derivadas do pericôndrio invadem a área destruída e dão origem a tecido cartilaginoso que repara a lesão. Quando a área destruída é extensa, ou mesmo, algumas vezes, em lesões pequenas, o pericôndrio, em vez de formar novo tecido cartilaginoso, forma uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.

CARTILAGEM ELÁSTICA

A **cartilagem elástica** é encontrada no pavilhão auditivo, no conduto auditivo externo, na tuba auditiva (ou de Eustáquio), na epiglote e na cartilagem cuneiforme da laringe.

Basicamente, é semelhante à cartilagem hialina, porém inclui, além das fibrilas de colágeno (principalmente do tipo II), uma abundante rede de fibras elásticas (Fig. 7.7), contínuas com as do pericôndrio. A presença de elastina confere a esse tipo de cartilagem uma cor amarelada, quando examinada a fresco. As fibras de elastina podem ser demonstradas por seus corantes usuais, como a orceína.

A cartilagem elástica pode estar presente isoladamente ou formar uma peça cartilaginosa junto com a cartilagem hialina. Como a cartilagem hialina, a elástica possui pericôndrio e cresce principalmente por aposição. A cartilagem elástica é menos sujeita a processos degenerativos do que a hialina.

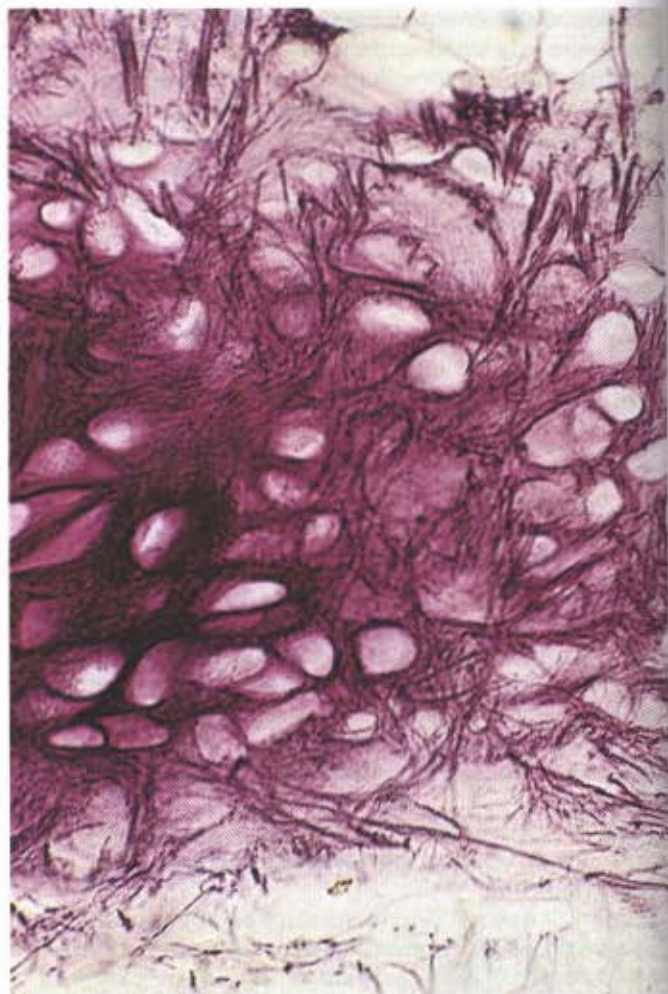



Fig. 7.7 Fotomicrografia de corte da cartilagem elástica, corada para fibras elásticas. As células não foram coradas. Essa cartilagem é flexível e está presente, por exemplo, no pavilhão da orelha e na epiglote. Coloração pela resorcina. Aumento médio.

CARTILAGEM FIBROSA

A **cartilagem fibrosa** ou **fibrocartilagem** é um tecido com características intermediárias entre o conjuntivo denso e a cartilagem hialina (Fig. 7.8). É encontrada nos discos intervertebrais, nos pontos em que alguns tendões e ligamentos se inserem nos ossos, e na sínfise pubiana. A fibrocartilagem está sempre associada a conjuntivo denso, sendo imprecisos os limites entre os dois. Muito freqüentemente, os condrócitos formam fileiras alongadas (Fig. 7.8). A matriz da fibrocartilagem é acidófila, por conter grande quantidade de fibras colágenas, facilmente identificáveis ao microscópio óptico. A substância fundamental (ácido hialurônico, proteoglicanas e glicoproteínas) é escassa e limitada à proximidade das lacunas que contêm os condrócitos, onde forma cápsulas basófilas, metacromáticas e PAS-positivas. Na cartilagem fibrosa, as numerosas fibras colágenas (tipo I) constituem feixes, que seguem uma orientação aparentemente irregular entre os condrócitos ou um arranjo paralelo ao longo dos condrócitos em fileiras (Fig. 7.8). Essa orientação é influenciada pelas forças que atuam sobre a fibrocartilagem. Os feixes colágenos ficam

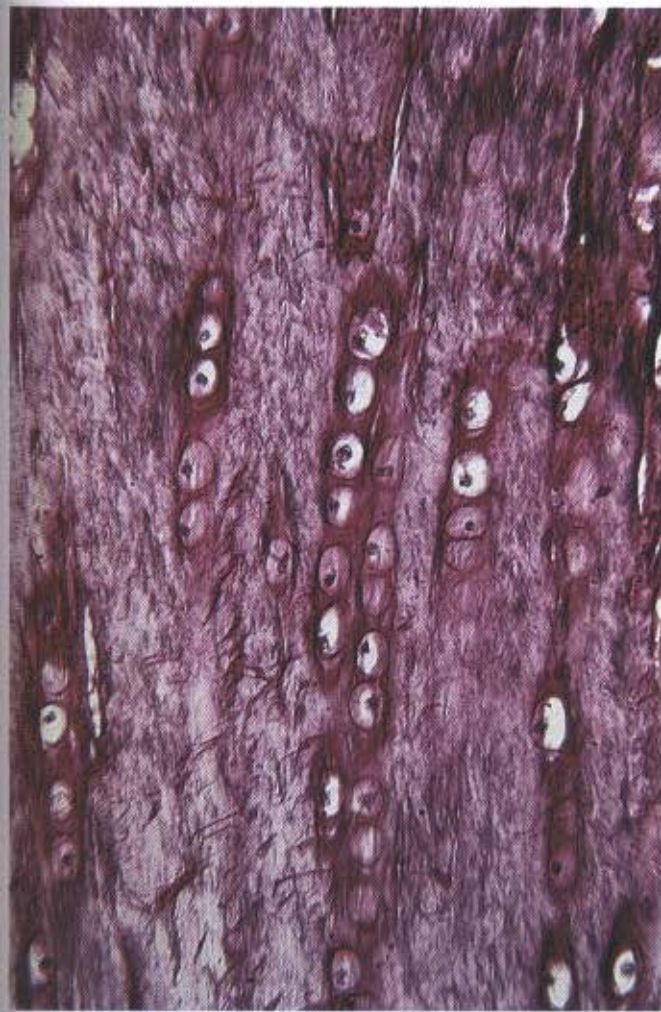



Fig. 7.8 Fotomicrografia da fibrocartilagem. Notar as fileiras de condrócitos separadas por fibras colágenas. A fibrocartilagem é encontrada com freqüência na inserção dos tendões na cartilagem hialina da epífise dos ossos. Coloração pelo picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

paralelos às trações exercidas sobre a cartilagem. Na fibrocartilagem não existe pericôndrio.

DISCOS INTERVERTEBRAIS

Localizado entre os corpos das vértebras e unidos a elas por ligamentos, cada **disco intervertebral** é formado por dois componentes: o **anel fibroso** e uma parte central, derivada da notocorda do embrião, o **núcleo pulposo.**

O anel fibroso possui uma porção periférica de tecido conjuntivo denso, porém em sua maior extensão é constituído por fibrocartilagem, cujos feixes colágenos formam camadas concêntricas.

Na parte central do anel fibroso existe um tecido formado por células arredondadas, dispersas num líquido viscoso rico em ácido hialurônico e contendo pequena quantidade de colágeno tipo II. Esse tecido constitui o núcleo pulposo. No jovem, o núcleo pulposo é relativamente maior, sendo gradual e parcialmente substituído por fibrocartilagem com o avançar da idade.

Os discos intervertebrais funcionam como coxins lubrificados que previnem o desgaste do osso das vértebras durante os movimentos da coluna espinhal. O núcleo pulposo, rico em ácido hialurônico, é muito hidratado e absorve as pressões como se fosse uma almofada, protegendo as vértebras contra impactos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Hérnia do Disco Intervertebral

A ruptura do anel fibroso, mais freqüente na sua parte posterior, onde os feixes colágenos são menos densos, resulta na expulsão do núcleo pulposo e no achatamento concomitante do disco. Freqüentemente este se desloca de sua posição normal entre os corpos vertebrais. Quando o disco se movimenta na direção da medula espinhal, pode comprimir nervos, produzindo fortes dores e distúrbios neurológicos. Na maioria dos casos a dor se estende pela parte inferior da região lombar.

BIBLIOGRAFIA

Chakrabarti B, Park JW: Glycosaminoglycans: Structure and interaction. *CRC Crit Rev Biochem* **8**:225, 1980.

Eyre DR, Muir H: The distribution of different molecular species of collagen in fibrous elastic and hyaline cartilages of pig. *Biochem J* **151**:595; 1975.

Hall BK (editor): *Cartilage*, Vol I: *Structure, Function, and Biochemistry*, Academic Press, 1983.

Junqueira LCU et al: Quantitation of collagen-proteoglycan interaction in tissue sections. *Connective Tissue Res* **7**:91, 1980.

Perka C et al: Matrix-mixed culture: new methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants. *J Biomed Mater Res* **49**:305; 2000.

Reddy AH (editor): *Extracellular Matrix Structure and Functions*. Alan R Liss, 1985.

Stockwell RA: *Biology of Cartilage Cells*. Cambridge Univ Press, 1979.

Zambrano NZ et al: Collagen arrangement in cartilages. *Acta Anat* **113**:26, 1982.

8

Tecido Ósseo

O tecido ósseo é o constituinte principal do esqueleto, serve de suporte para as partes moles e protege órgãos vitais, como os contidos nas caixas craniana e torácica e no canal raquidiano. Aloja e protege a medula óssea, formadora das células do sangue. Proporciona apoio aos músculos esqueléticos, transformando suas contrações em movimentos úteis, e constitui um sistema de alavancas que amplia as forças geradas na contração muscular.

Além dessas funções, os ossos funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais.

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo formado por células e material extracelular calcificado, a **matriz óssea**. As células são: os **osteócitos**, que se situam em cavidades ou **lacunas** no interior da matriz (Fig. 8.1); os **osteoblastos**, produtores da parte orgânica da matriz; e os **osteoclastos**, células gigantes, móveis e multinucleadas que reabsorvem o tecido ósseo, participando dos processos de remodelação dos ossos.

Fig. 8.1 Micrografia eletrônica, em pequeno aumento, de um corte de tecido ósseo mostrando um osteócito com seus prolongamentos circundados por matriz. A pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso indica que se trata de uma célula com síntese protéica muito baixa.

Como não existe difusão de substâncias através da matriz calcificada do osso, a nutrição dos osteócitos depende de canalículos que existem na matriz. Esses canalículos possibilitam as trocas de moléculas e íons entre os capilares sanguíneos e os osteócitos. Todos os ossos são recobertos, tanto na superfície interna como na externa, por camadas de tecido contendo células osteogênicas — **endósteo** nas superfícies internas e **periósteo** nas superfícies externas.

A presença da matriz mineralizada torna o tecido ósseo difícil de ser cortado no micrótomo. Por isso, técnicas especiais são utilizadas para seu estudo. Umas das técnicas usadas, que não preserva as células mas permite um estudo minucioso da matriz com suas lacunas e canalículos, consiste na obtenção de fatias finas de tecido ósseo, preparadas por desgaste (Fig. 8.2).

Outra técnica, muito utilizada porque possibilita o estudo das células, baseia-se na descalcificação do tecido ósseo, após sua fixação num fixador histológico comum. A remoção da parte mineral da matriz é realizada em solução ácida diluída (por exemplo, ácido nítrico a 5%) ou em solução contendo uma substância quelante (por exemplo, o sal sódico do ácido etileno-diamino-tetracético ou EDTA).

Todos os ossos são revestidos em suas superfícies externas e internas por membranas conjuntivas que possuem células osteogênicas, o **periósteo** e o **endósteo**, respectivamente.

CÉLULAS DO TECIDO ÓSSEO

Osteócitos

Os osteócitos são as células encontradas no interior da matriz óssea, ocupando as lacunas das quais partem cana-

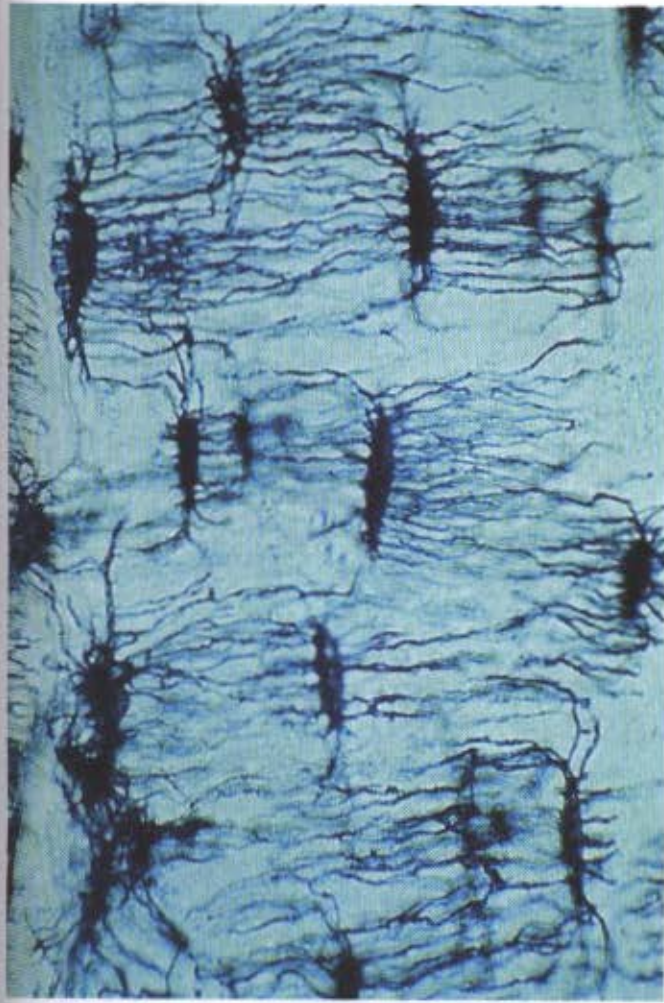



Fig. 8.2 Fotomicrografia de fatia de tecido ósseo seco e desgastado até se tornar muito fina. As lacunas e os canalículos, cheios de ar, desviam a luz e aparecem escuros. Os canalículos se comunicam e constituem a via de intercâmbio de moléculas entre os osteócitos e o sangue dos capilares do periósteo e do endósteo. Aumento médio.

lículos (Figs. 8.1 a 8.3). Cada lacuna contém apenas um osteócito. Dentro dos canalículos os prolongamentos dos osteócitos estabelecem contactos através de junções comunicantes, por onde podem passar pequenas moléculas e íons de um osteócito para o outro. A pequena quantidade de material extracelular presente no espaço entre os osteócitos (e seus prolongamentos) e a matriz óssea também constitui uma via de transporte de nutrientes e metabólitos entre os vasos sanguíneos e os osteócitos.

Os osteócitos são células achatadas, com forma de amêndoa, que exibem pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi pequeno e núcleo com cromatina condensada. Embora essas características ultra-estruturais indiquem pequena atividade sintética, os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz óssea. Sua morte é seguida por reabsorção da matriz.

Osteoblastos

Os osteoblastos são as células que sintetizam a parte orgânica (colágeno tipo I, proteoglicanas e glicoproteínas) da matriz óssea. São capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando da mineralização da matriz. Dispõem-se sempre nas superfícies ósseas, lado a lado, num arranjo que lembra um epitélio simples (Figs. 8.3 e 8.4). Quando em intensa atividade sintética, são cubóides, com citoplasma muito basófilo. Porém, em estado pouco ativo, tornam-se achatados e a basofilia citoplasmática diminui. Uma vez aprisionado pela matriz recém-sintetizada, o osteoblasto passa a ser chamado de osteócito. A matriz se deposita ao redor do corpo da célula e de seus prolongamentos, formando assim as lacunas e os canalículos. Os osteoblastos em fase de síntese mostram as características ultra-estruturais das células produtoras de proteínas. A matriz óssea recém-formada, adjacente aos osteoblastos ativos e que não está ainda calcificada, recebe o nome de **osteóide**.

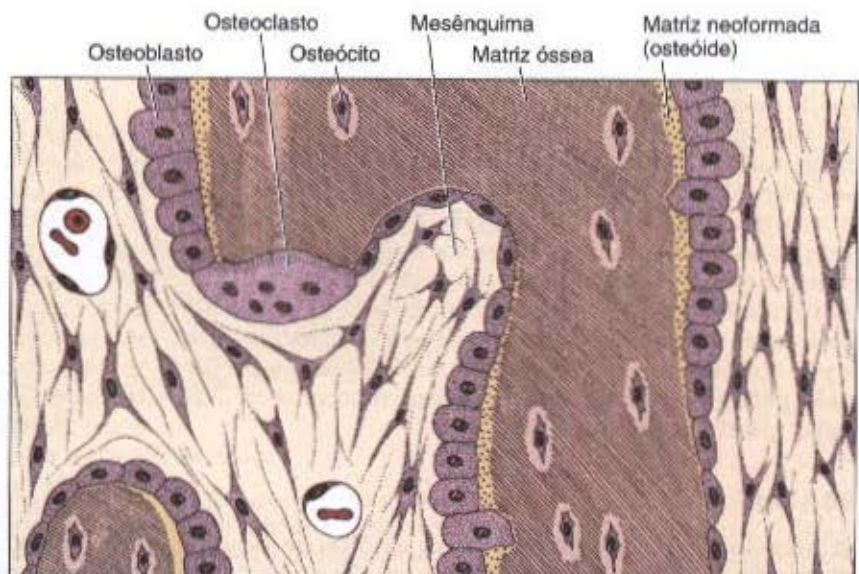



Fig. 8.3 Esquema da ossificação intramembranosa. Osteoblastos originados das células do mesênquima sintetizam a matriz orgânica (principalmente colágeno I) que forma uma faixa (osteóide). Logo em seguida o osteóide se mineraliza aprisionando alguns osteoblastos que se diferenciam em osteócitos. A matriz não calcificada está representada com um pontilhado, e a matriz calcificada está indicada por um tracejado. A parte inferior do desenho mostra um osteoblasto sendo envolvido pela matriz recém-formada.

APLICAÇÃO MÉDICA

A tetraciclina se deposita com grande afinidade sobre a matriz óssea recém-formada. Esse antibiótico é fluorescente, e isto possibilita a realização de uma técnica para avaliar a velocidade de formação óssea, um parâmetro importante para o estudo do crescimento ósseo e para o diagnóstico de certas doenças ósseas. O método consiste em duas injeções de tetraciclina separadas por um intervalo de cinco dias. Em seguida, é feita uma biópsia óssea e os cortes são examinados no microscópio de fluorescência. A distância entre as duas faixas fluorescentes é proporcional à velocidade de aposição (crescimento) óssea. Esse procedimento de biópsia óssea tem utilidade no diagnóstico de certas doenças como a **osteomalacia**, onde a mineralização está prejudicada, e a **osteíte fibrosa cística**, quando ocorre aumento na atividade dos osteoclastos, resultando em remoção de matriz óssea.

Osteoclastos

Os osteoclastos são células móveis, gigantes, extensamente ramificadas, com partes dilatadas que contêm seis a 50 ou mais núcleos (Figs. 8.3 e 8.4). As ramificações são muito irregulares, com forma e espessura variáveis. Como os cortes histológicos revelam apenas pequenas porções dos osteoclastos, a morfologia destas células só recentemente foi esclarecida, através do microscópio eletrônico de varredura. Freqüentemente, nas áreas de reabsorção de tecido ósseo encontram-se porções dilatadas dos osteoclastos, colocadas em depressões da matriz escavadas pela atividade dos osteoclastos e conhecidas como **lacunas de Howship**.

Os osteoclastos têm citoplasma granuloso, algumas vezes com vacúolos, fracamente basófilo nos osteoclastos jovens e acidófilo nos maduros. Estas células se originam de precursores mononucleados provenientes da medula óssea que, ao contacto com o tecido ósseo, unem-se para formar os osteoclastos multinucleados.

A superfície ativa dos osteoclastos, voltada para a matriz óssea, apresenta prolongamentos vilosos irregulares (Fig. 8.4). A maioria desses prolongamentos tem a forma de folhas ou pregas que se subdividem. Circundando essa área com prolongamentos vilosos, existe uma zona citoplasmática, a **zona clara**, pobre em organelas porém contendo muitos filamentos de actina. A zona clara é um local de adesão do osteoclasto com a matriz óssea e cria um microambiente fechado, onde tem lugar a reabsorção óssea (Fig. 8.5). Os osteoclastos secretam, para dentro desse microambiente fechado, ácido (H^+), colagenase e outras hidrolases (Fig. 8.5) que atuam localmente digerindo a matriz orgânica e dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A atividade dos osteoclastos é coordenada por citocinas (pequenas proteínas sinalizadoras que atuam localmente) e por hormônios como calcitonina, um hormônio produzido pela glândula tireóide, e paratormônio, secretado pelas glândulas paratireóides.

Fig. 8.4 Corte mostrando três osteoclastos (setas) digerindo matriz óssea. O osteoclasto é uma célula muito grande com muitos núcleos e apresenta prologamentos citoplasmáticos numerosos (*ruffled border*) localizados nas proximidades da matriz óssea em reabsorção. Notar o compartimento claro onde tem lugar a erosão da matriz. Esse compartimento é acidificado por uma bomba de prótons localizada na membrana do osteoclasto e é o local onde tem lugar a dissolução dos minerais e a digestão da matriz orgânica.

MATRIZ ÓSSEA

A parte inorgânica representa cerca de 50% do peso da matriz óssea. Os íons mais encontrados são o fosfato e o cálcio. Há também bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em pequenas quantidades. O cálcio e o fósforo formam cristais que estudos de difração de raios X mostraram ter a estrutura da hidroxiapatita, com a seguinte composição: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Os íons da superfície do cristal de hidroxiapatita são hidratados, existindo, portanto, uma camada de água e íons em volta do cristal. Essa camada é denominada capa de hidratação. A capa de hidratação facilita a troca de íons entre o cristal e o líquido intersticial. Os cristais de matriz óssea mostram imperfeições e não são exatamente iguais à hidroxiapatita que se encontra nos minerais das rochas. A parte orgânica da matriz é formada por fibras colágenas (95%) constituídas de colágeno do tipo I e por pequena quantidade de proteoglicanas e glicoproteínas. As glicoproteínas do osso podem ter alguma participação na mineralização da matriz. Outros

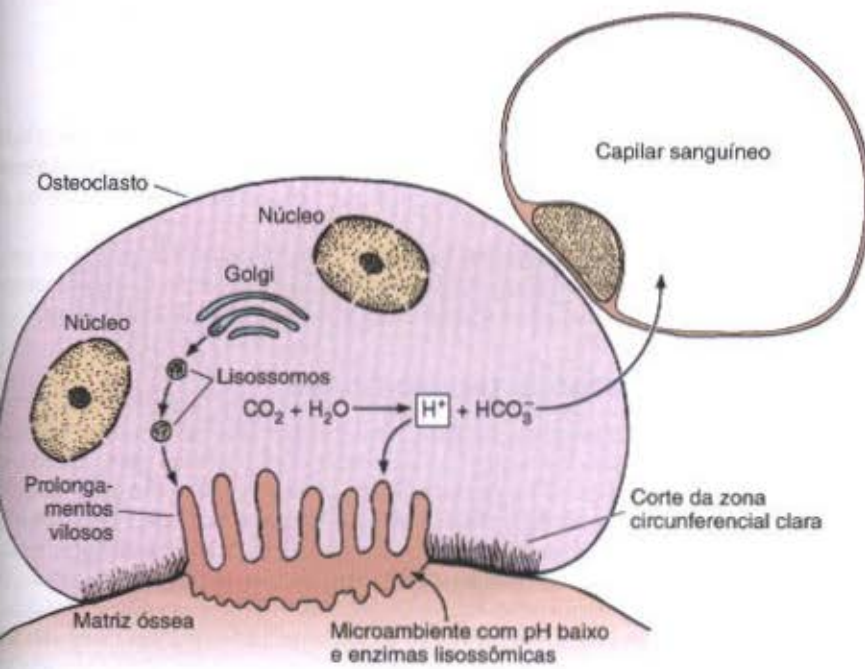
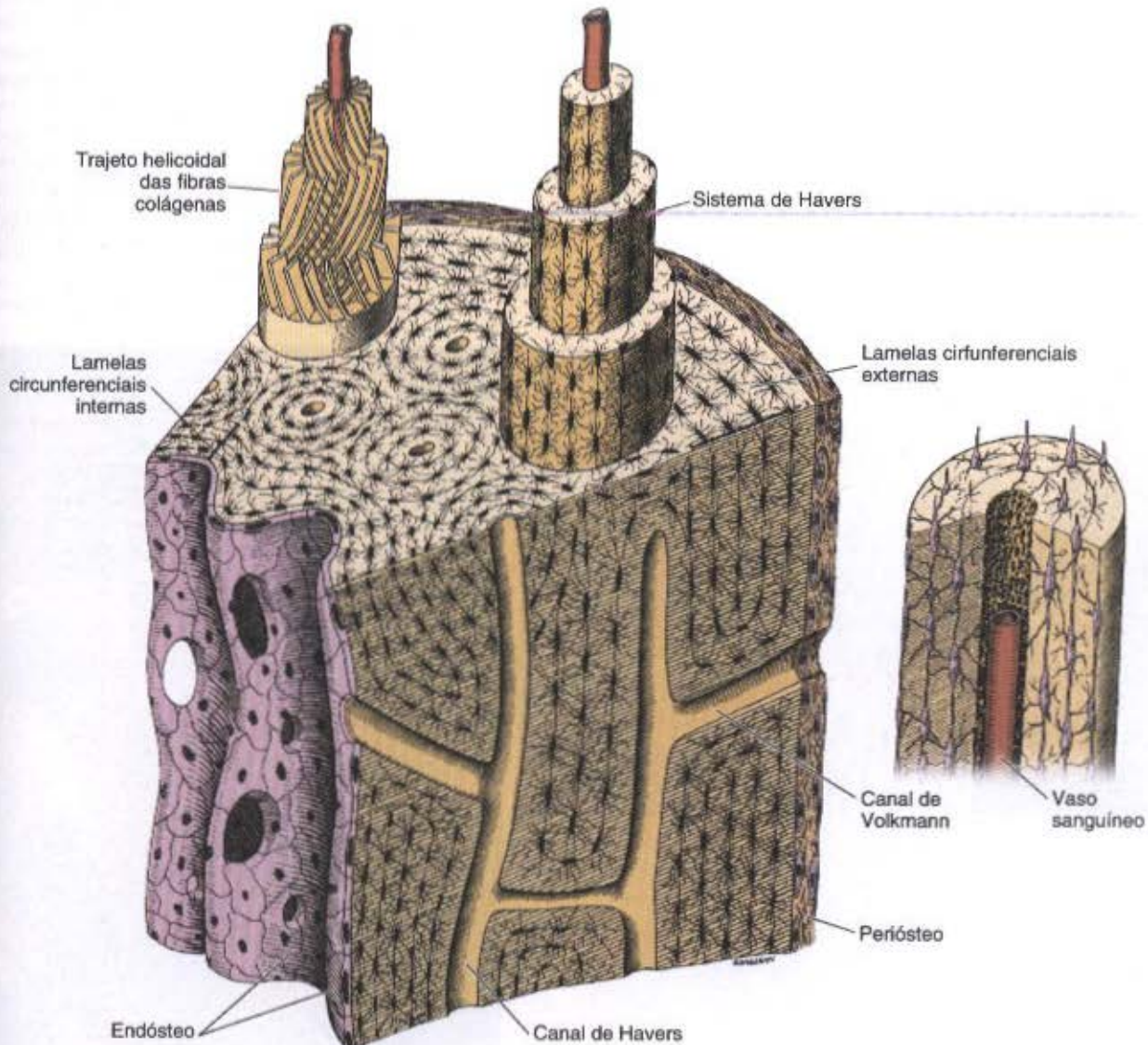



Fig. 8.5 Esquema da reabsorção óssea. Enzimas contidas nos lisossomos originados no complexo de Golgi e íons hidrogênio também produzidos pelo osteoclasto são transferidos para o microambiente fechado pela zona circunferencial clara, onde atuam confinados do restante do tecido. A acidificação facilita a dissolução dos minerais e fornece o pH ideal para a ação das enzimas hidrolíticas dos lisossomos. Assim, a matriz é removida e capturada pelo citoplasma dos osteoclastos, onde possivelmente a digestão continua, sendo seus produtos transferidos para os capilares sanguíneos.

g. 8.6 Esquema da parede da diáfise dos ossos longos. Aparecem três tipos de tecido ósseo lamelar: os sistemas de Havers e as melas circunferenciais externas e as internas. O sistema de Havers desenhado em três dimensões, no alto e à esquerda, mostra a ientação das fibras colágenas nas lamelas (ver as lamelas intersticiais na Fig. 8.10). O sistema de Havers saliente, à esquerda, mos- a direção das fibras colágenas em cada lamela. À direita observe um sistema de Havers isolado, mostrando um capilar sanguíneo ntral (há também nervos, que não foram mostrados no desenho) e muitos osteócitos com seus prolongamentos.

tecidos ricos em colágeno tipo I, mas que não contêm essas glicoproteínas, normalmente não se calcificam. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, a matriz óssea descalcificada cora-se pelos corantes seletivos do colágeno.

A associação de hidroxiapatita com fibras colágenas é responsável pela dureza e resistência do tecido ósseo. Após a remoção do cálcio, os ossos mantêm sua forma intacta, porém tornam-se tão flexíveis quanto os tendões. A destruição da parte orgânica, que é principalmente colágeno, pode ser realizada por incineração, e também deixa o osso com sua forma intacta, porém tão quebradiço que dificilmente pode ser manipulado sem se partir.

PERIÓSTEO E ENDÓSTEO

As superfícies internas e externas dos ossos são recobertas por células osteogênicas e tecido conjuntivo, que constituem o **endósteo** e o **periósteo**, respectivamente (Fig. 8.6).

A camada mais superficial do **periósteo** contém principalmente fibras colágenas e fibroblastos. As **fibras de Sharpey** são feixes de fibras colágenas do periósteo que penetram no tecido ósseo e prendem firmemente o periósteo ao osso.

Na sua porção profunda, o periósteo é mais celular e apresenta **células osteoprogenitoras**, morfologicamente parecidas com os fibroblastos. As células osteoprogenitoras se multiplicam por mitose e se diferenciam em osteoblastos, desempenhando papel importante no crescimento dos ossos e na reparação das fraturas. O **endósteo** (Fig. 8.6) é geralmente constituído por uma camada de células osteogênicas achatadas revestindo as cavidades do osso esponjoso, o canal medular, os canais de Havers e os de Volkmann.

As principais funções do endósteo e do periósteo são a nutrição do tecido ósseo e o fornecimento de novos osteoblastos, para o crescimento e a recuperação do osso.

TIPOS DE TECIDO ÓSSEO

Observando-se a olho nu a superfície de um osso serrado, verifica-se que ele é formado por partes sem cavidades visíveis, o **osso compacto**, e por partes com muitas cavidades intercomunicantes, o **osso esponjoso** (Fig. 8.7 A e B). Essa classificação é macroscópica e não histológica, pois o tecido compacto e os tabiques que separam as cavidades do esponjoso têm a mesma estrutura histológica básica.

Nos ossos longos, as extremidades ou **epífises** são formadas por osso esponjoso com uma delgada camada superficial compacta (Fig. 8.9). A **diáfise** (parte cilíndrica) é quase totalmente compacta, com pequena quantidade de osso esponjoso na sua parte profunda, delimitando o canal medular. Principalmente nos ossos longos, o osso compacto é chamado também de **osso cortical**.

Os ossos curtos têm o centro esponjoso, sendo recobertos em toda a sua periferia por uma camada compacta.

Nos ossos chatos, que constituem a abóbada craniana, existem duas camadas de osso compacto, as **tábuas interna** e **externa**, separadas por osso esponjoso que, nesta localização, recebe o nome de **díploe**.

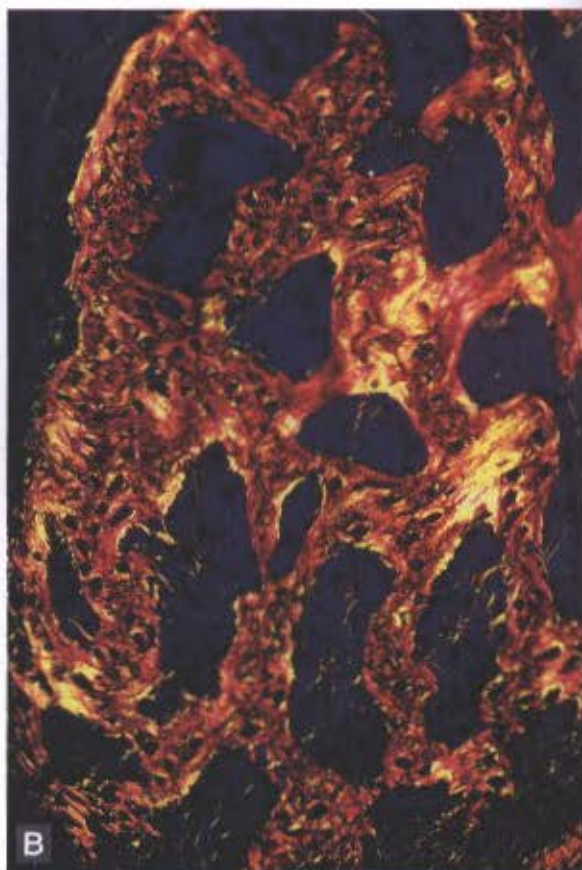
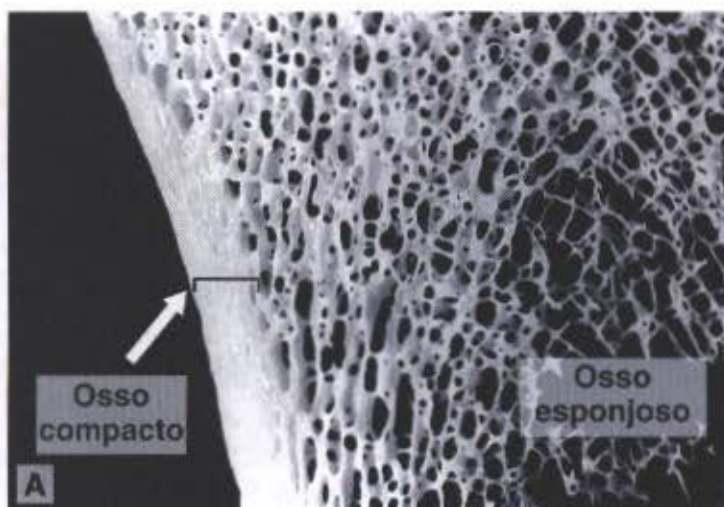



Fig. 8.7 A: Corte grosso de um osso seco, ilustrando o osso cortical compacto e o osso esponjoso. (Cortesia de DW Fawcett.) **B:** Corte histológico de osso esponjoso com sua distribuição irregular de fibras colágenas. Coloração pelo picro-sirius. Fotomicrografia com luz polarizada.

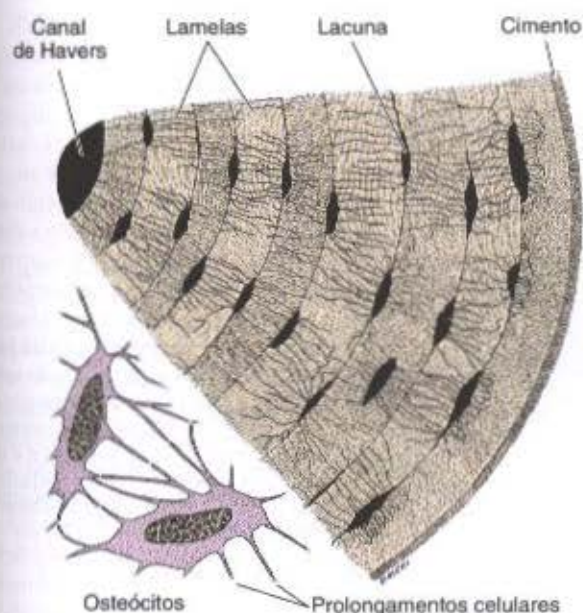



Fig. 8.8 Esquemas mostrando parte de um sistema de Havers e dois osteócitos (esquerda). Nas lamelas contíguas do sistema de Havers, as fibras colágenas são cortadas segundo diferentes incidências, porque têm diferentes orientações (embora isto não apareça claramente neste diagrama simplificado). Notar os canalículos numerosos que estabelecem comunicação entre as lacunas, onde estão os osteócitos, e com o canal de Havers. A presença de fibras com curso alternado de uma lamela para outra (ver Fig. 8.6) confere grande resistência ao osso, sem grande aumento de peso. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Leeson TS, Leeson CR: *Histology*, 2[nd] ed. Saunders, 1970.)

As cavidades do osso esponjoso e o canal medular da diáfise dos ossos longos são ocupados pela **medula óssea**. No recém-nascido, toda a medula óssea tem cor vermelha, devido ao alto teor de hemácias, e é ativa a produção de células do sangue (**medula óssea hematógena**). Pouco a pouco, com a idade, vai sendo infiltrada por todo tecido adiposo, com diminuição da atividade hematógena (**medula óssea amarela**).

Histologicamente existem dois tipos de tecido ósseo: o **imaturo** ou **primário**; e o **maduro, secundário** ou **lamelar**. Os dois tipos possuem as mesmas células e os mesmos constituintes da matriz. O tecido primário é o que aparece primeiro, tanto no desenvolvimento embrionário como na reparação das fraturas, sendo temporário e substituído por tecido secundário. No tecido ósseo primário as fibras colágenas se dispõem irregularmente, sem orientação definida, porém no tecido ósseo secundário ou lamelar essas fibras se organizam em lamelas, que adquirem uma disposição muito peculiar.

Tecido Ósseo Primário

Em cada osso o primeiro tecido ósseo que aparece é do tipo primário (não lamelar), sendo substituído gradativamente por tecido ósseo lamelar ou secundário. No adulto é muito pouco freqüente, persistindo apenas próximo às suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários e em alguns pontos de inserção de tendões.

O tecido ósseo primário apresenta fibras colágenas dispostas em várias direções sem organização definida, tem menor quantidade de minerais (mais facilmente penetra-

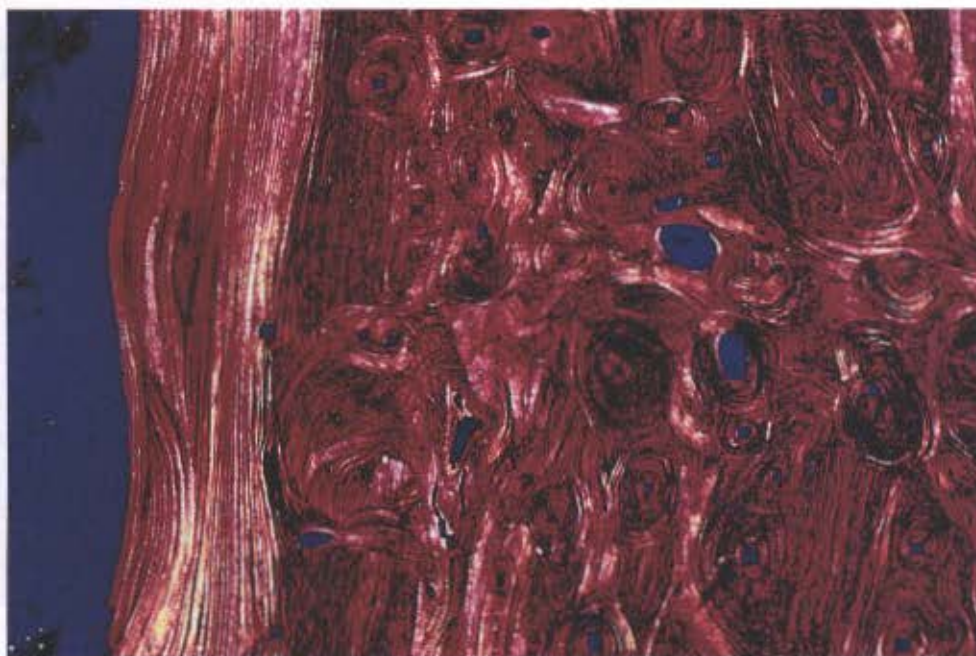



Fig. 8.9 Fotomicrografia de tecido ósseo lamelar (secundário) no qual as fibras colágenas podem estar paralelas umas às outras, como na esquerda da figura, ou organizadas em lamelas concêntricas em volta de um canal neurovascular, para constituir os sistemas haversianos ou ósteons (na maior parte da fotomicrografia). Entre os numerosos sistemas de Havers, notam-se algumas lamelas intersticiais.

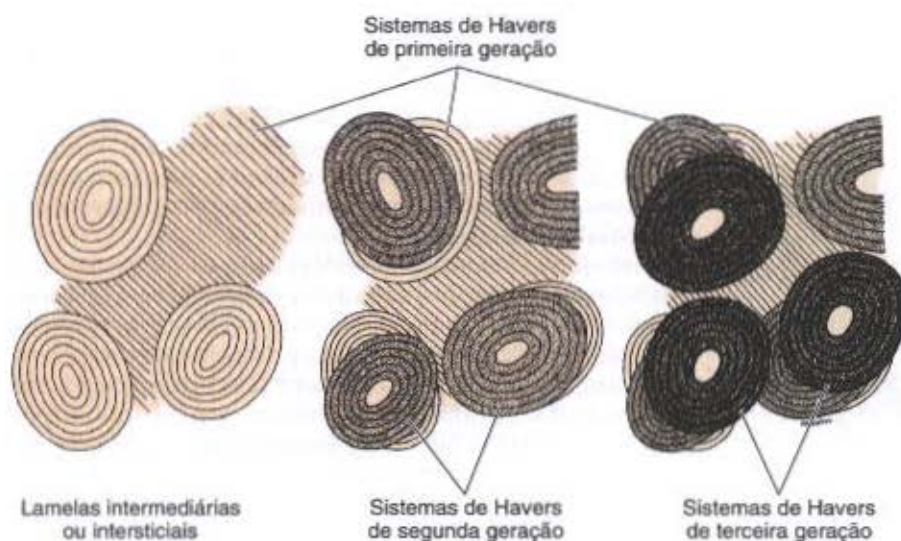



Fig. 8.10 Esquemas da remodelação do osso diafisário, mostrando três gerações de sistemas de Havers e suas contribuições para a formação das lamelas intersticiais (sistema intersticial). A remodelação dos ossos é um processo contínuo durante toda a vida, embora seja muito mais pronunciado durante o crescimento.

do pelos raios X) e maior proporção de osteócitos do que o tecido ósseo secundário.

Tecido Ósseo Secundário (Lamelar)

O tecido ósseo sedundário é a variedade geralmente encontrada no adulto. Sua principal característica é possuir fibras colágenas organizadas em lamelas de 3 a 7 μm de espessura, que ou ficam paralelas umas às outras, ou se dispõem em camadas concêntricas em torno de canais com vasos, formando os **sistemas de Havers** ou **ósteons** (Figs. 8.6 e 8.8). As lacunas, contendo osteócitos, estão em geral situadas entre as lamelas ósseas, porém algumas vezes estão dentro delas (Fig. 8.5). Em cada lamela, as fibras colágenas são paralelas umas às outras. Separando grupos de lamelas, ocorre freqüentemente o acúmulo de uma **substância cimentante** que consiste em matriz mineralizada porém com muito pouco colágeno.

Na diáfise dos ossos, as lamelas ósseas se organizam em arranjo típico, constituindo os **sistemas de Havers**, os **circunferenciais interno** e **externo** e os **intermediários** (Figs. 8.6 e 8.9). Esses quatro sistemas são facilmente identificáveis nos cortes transversais à diáfise. O tecido ósseo secundário que contém sistemas de Havers é característico da diáfise dos ossos longos, embora sistemas de Havers pequenos sejam encontrados no osso compacto de outros locais.

Cada **sistema de Havers** ou **ósteon** é um cilindro longo, às vezes bifurcado, paralelo à diáfise e formado por quatro a 20 lamelas ósseas concêntricas. No centro desse cilindro ósseo existe um canal revestido de endósteo, o canal de Havers, que contém vasos e nervos. Os canais de Havers comunicam-se entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa de osso por meio de canais transversais ou oblíquos, os **canais de Volkmann** (Fig. 8.8). Estes se distinguem dos de Havers por não apresentarem lamelas ósseas concêntricas. Os canais de Volkmann atravessam as lamelas ósseas. Todos os canais vasculares existentes no tecido ósseo aparecem quando a matriz óssea se forma ao redor dos vasos preexistentes.

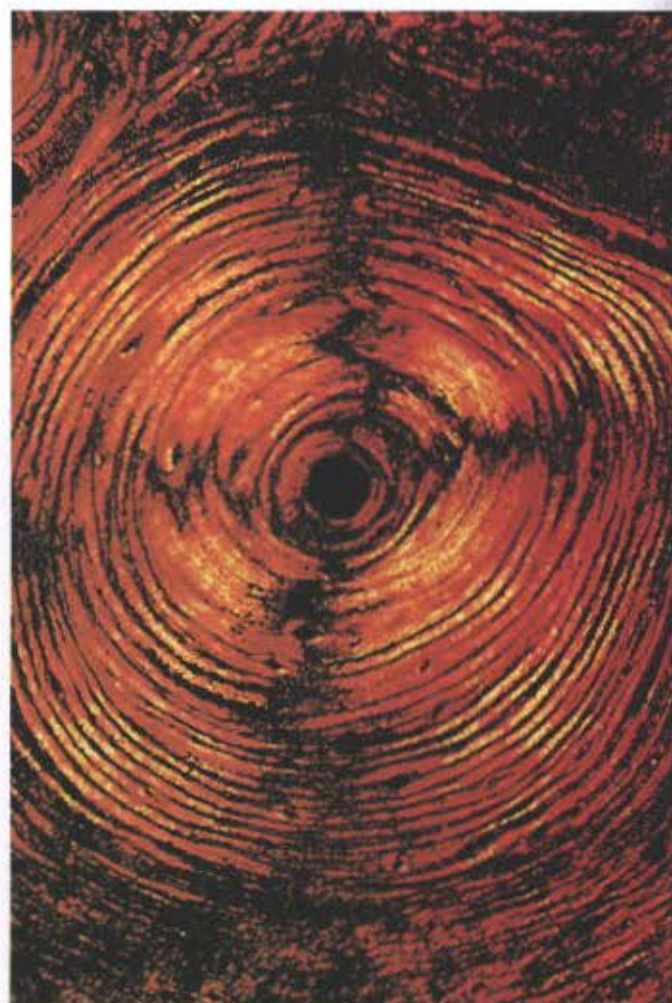



Fig. 8.11 Corte de um sistema de Havers ou ósteon. Notar a alternância de círculos claros e escuros resultantes da alternância na direção das fibras colágenas. As fibras colágenas aparecem claras quando cortadas longitudinalmente e escuras em corte transversal. No centro do ósteon, em negro, o canal de Havers. Picrosirius. Foto em luz polarizada.

Examinando-se com luz polarizada, os sistemas de Havers mostram uma alternância de lamelas claras, portanto anisotrópicas, e lamelas escuras, isotrópicas (Fig. 8.11), porque as fibrilas colágenas são birrefringentes quando o feixe de luz polarizada forma com elas um ângulo de cerca de 90° (iluminação transversal). Esse aspecto de lamelas claras e escuras alternadas é devido ao arranjo das fibras colágenas nas lamelas ósseas. Um corte transversal, em qualquer altura do sistema de Havers, apanha as fibras colágenas de uma lamela em corte transversal e as da lamela seguinte em corte oblíquo, quase longitudinal.

O diâmetro dos canais de Havers é muito variável porque o tecido ósseo está em remodelação constante. Como cada sistema é construído por deposição sucessiva de lamelas ósseas a partir da periferia para o interior do sistema, os sistemas mais jovens têm canais mais largos, e as lamelas mais internas são as mais recentes.

Os **sistemas circunferenciais interno** e **externo** são constituídos por lamelas ósseas paralelas entre si, formando duas faixas: uma situada na parte interna do osso, em volta do canal medular, e a outra na parte mais externa, próxima ao periósteo (Figs. 8.6 e 8.9). O sistema circunferencial externo é mais desenvolvido do que o interno.

Entre os dois sistemas circunferenciais encontram-se inúmeros sistemas de Havers e grupos irregulares de lamelas, geralmente de forma triangular, as **lamelas intersticiais (sistemas intermediários)**, que provêm de restos de sistemas de Havers que foram destruídos durante o crescimento do osso (Fig. 8.10).

HISTOGÊNESE

O tecido ósseo é formado ou por um processo chamado de **ossificação intramembranosa**, que ocorre no interior de uma membrana conjuntiva, ou pelo processo de **ossificação endocondral**. Este último se inicia sobre um molde de cartilagem hialina, que gradualmente é destruído e substituído por tecido ósseo formado a partir de células do conjuntivo adjacente. Tanto na ossificação intramembranosa como na endocondral, o primeiro tecido ósseo formado é do tipo primário. Este é pouco a pouco substituído por tecido secundário ou lamelar. Portanto, durante o crescimento dos ossos podem-se ver, lado a lado, áreas de tecido primário, áreas de reabsorção e áreas de tecido secundário. Uma combinação de formação e remoção de tecido ósseo persiste durante o crescimento do osso. Isto também acontece no adulto, embora em ritmo muito mais lento.

Ossificação Intramembranosa

A **ossificação intramembranosa** tem lugar no interior de membranas de tecido conjuntivo. É o processo formador dos ossos frontal, parietal e de partes do occipital, do temporal e dos maxilares superior e inferior. Contribui também para o crescimento dos ossos curtos e para o crescimento em espessura dos ossos longos.

O local da membrana conjuntiva, onde a ossificação começa, chama-se **centro de ossificação primária**. O processo tem início pela diferenciação de células mesenquimatosas que se transformam em grupos de osteoblastos. Estes sintetizam o **osteóide** (matriz ainda não mineralizada) que logo se mineraliza, englobando alguns osteoblastos

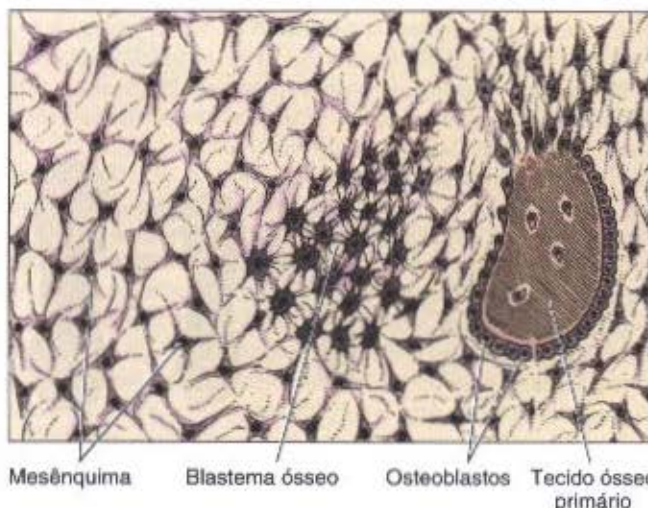



Fig. 8.12 Início da ossificação intramembranosa. Células do mesênquima se tornam arredondadas e formam um blastema no qual, por diferenciação, originam-se osteoblastos que produzem tecido ósseo primário.

que se transformam em osteócitos (Fig. 8.13). Como vários desses grupos surgem quase simultaneamente no centro de ossificação, há confluência das traves ósseas formadas, dando ao osso um aspecto esponjoso. Entre as traves formam-se cavidades que são penetradas por vasos sanguíneos e células mesenquimatosas indiferenciadas, que irão dar origem à medula óssea.

Os vários centros de ossificação crescem radialmente, acabando por substituir a membrana conjuntiva preexistente. A palpação do crânio dos recém-nascidos revela áreas moles — as fontanelas — onde as membranas conjuntivas ainda não foram substituídas por tecido ósseo.

Nos ossos chatos do crânio, principalmente após o nascimento, verifica-se um predomínio acentuado da formação sobre a reabsorção de tecido ósseo nas superfícies interna e externa. Assim, formam-se as duas tábuas de osso compacto, enquanto o centro permanece esponjoso (díploe).

A parte da membrana conjuntiva que não sofre ossificação passa a constituir o endósteo e o periósteo.

Ossificação Endocondral

A **ossificação endocondral** tem início sobre uma peça de cartilagem hialina, de forma parecida à do osso que se vai formar, porém de tamanho menor. Este tipo de ossificação é o principal responsável pela formação dos ossos curtos e longos (Figs. 8.13 e 8.14). A ossificação endocondral consiste essencialmente em dois processos. Primeiro, a cartilagem hialina sofre modificações, havendo hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa a finos tabiques, sua mineralização e a morte dos condrócitos por apoptose. Segundo, as cavidades previamente ocupadas pelos condrócitos são invadidas por capilares sanguíneos e células osteogênicas vindas do conjuntivo adjacente. Essas células diferenciam-se em osteoblastos, que depositarão matriz óssea sobre os tabiques de cartilagem calcificada. Desse modo, aparece tecido ósseo onde antes havia tecido cartilaginoso

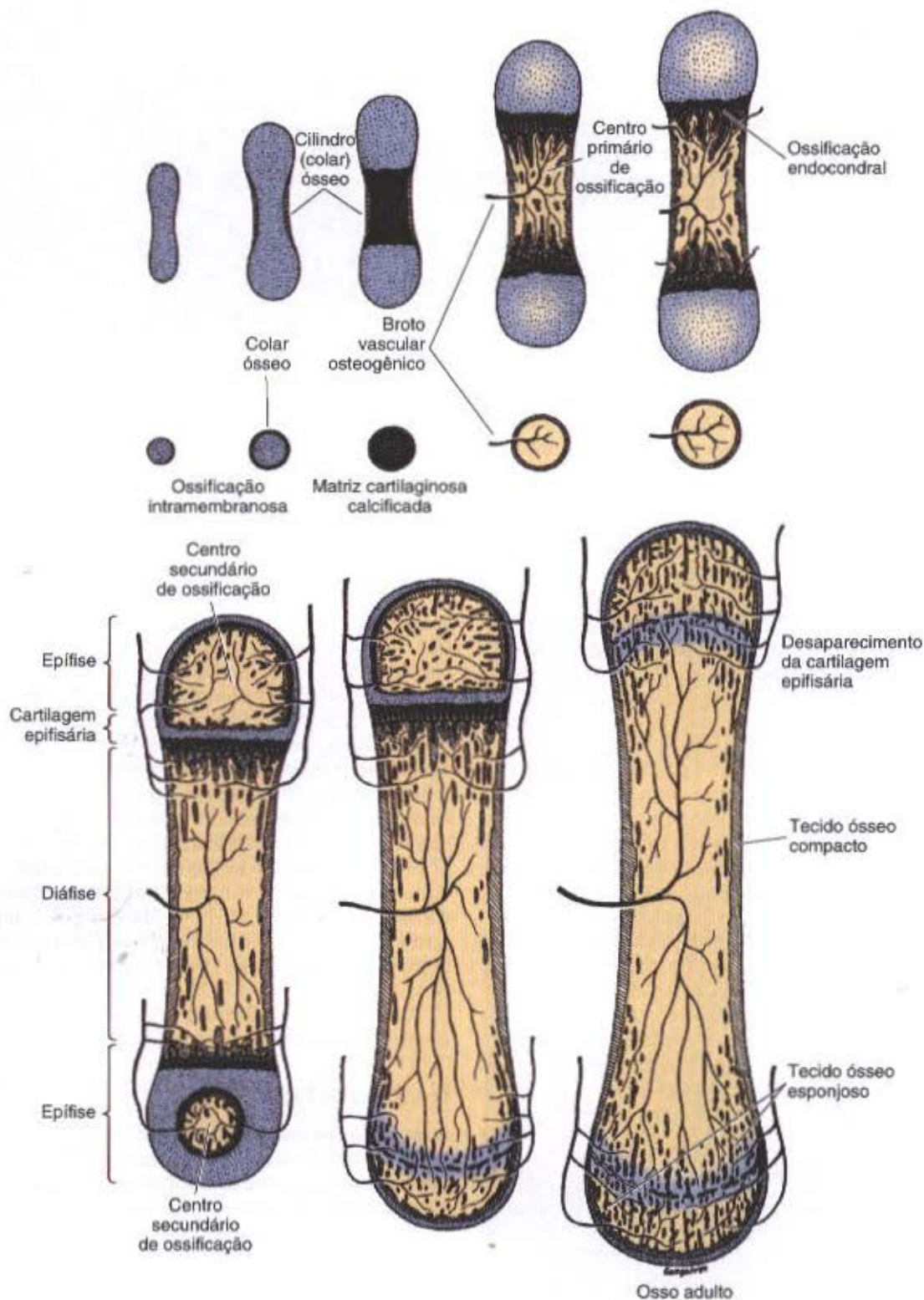



Fig. 8.13 Formação de um osso longo a partir de um modelo cartilaginoso. Cartilagem hialina, pontilhado; cartilagem calcificada, negro; tecido ósseo, traços oblíquos. As cinco figuras da fileira horizontal do centro representam cortes transversais da parte média das figuras da fileira superior. Notar a formação do cilindro (ou colar) ósseo na parte média do modelo de cartilagem hialina, onde se inicia o processo de ossificação. O desenho mostra que a fusão da diáfise com as epífises, que determina a parada do crescimento do osso, ocorre em momentos diferentes, no mesmo osso. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

sem que ocorra a transformação deste tecido naquele; os tabiques de matriz calcificada da cartilagem servem apenas de ponto de apoio à ossificação (Fig. 8.15).

A formação dos ossos longos é um processo complexo. O molde cartilaginoso possui uma parte média estreitada e as extremidades dilatadas, correspondendo, respectivamente, à diáfise e às epífises do futuro osso. O primeiro tecido ósseo a aparecer no osso longo é formado por ossificação intramembranosa do pericôndrio que recobre a parte média da diáfise (Fig. 8.13), formando um cilindro, o **colar ósseo**.

Enquanto se forma o colar ósseo, as células cartilaginosas envolvidas pelo mesmo se hipertrofiam (aumentam de volume), morrem por apoptose e a matriz da cartilagem se mineraliza. Vasos sanguíneos, partindo do periósteo, atravessam o cilindro ósseo e penetram na cartilagem calcificada, levando consigo células osteoprogenitoras originárias do periósteo, que proliferam e se diferenciam em osteoblastos. Estes formam camadas contínuas nas superfícies dos tabiques cartilaginosos calcificados e iniciam a síntese da matriz óssea que logo se mineraliza. Forma-se, assim, tecido ósseo primário sobre os restos da cartilagem calcificada. Nos cortes histológicos, distingue-se a cartilagem calcificada por ser basófila, enquanto o tecido ósseo depositado sobre ela é acidófilo.

O centro de ossificação acima descrito, que aparece na parte média da diáfise, é chamado de **centro primário**. Seu crescimento rápido, em sentido longitudinal, acaba por ocupar toda a diáfise, que fica, assim, formada por tecido ósseo (Fig. 8.13). Esse alastramento do centro primário é acompanhado pelo crescimento do cilindro ósseo que se formou a partir do pericôndrio e que cresce também na direção das epífises.

Desde o início da formação do centro primário surgem osteoclastos e ocorre absorção do tecido ósseo formado no centro da cartilagem, aparecendo, assim, o **canal medular**, o qual também cresce longitudinalmente à medida que a ossificação progride. À medida que se forma o canal medular, células sanguíneas, originadas de células hematógenas multipotentes (células tronco), trazidas pelo sangue dão origem à medula óssea. As células tronco hematógenas se fixam no microambiente do interior dos ossos, onde

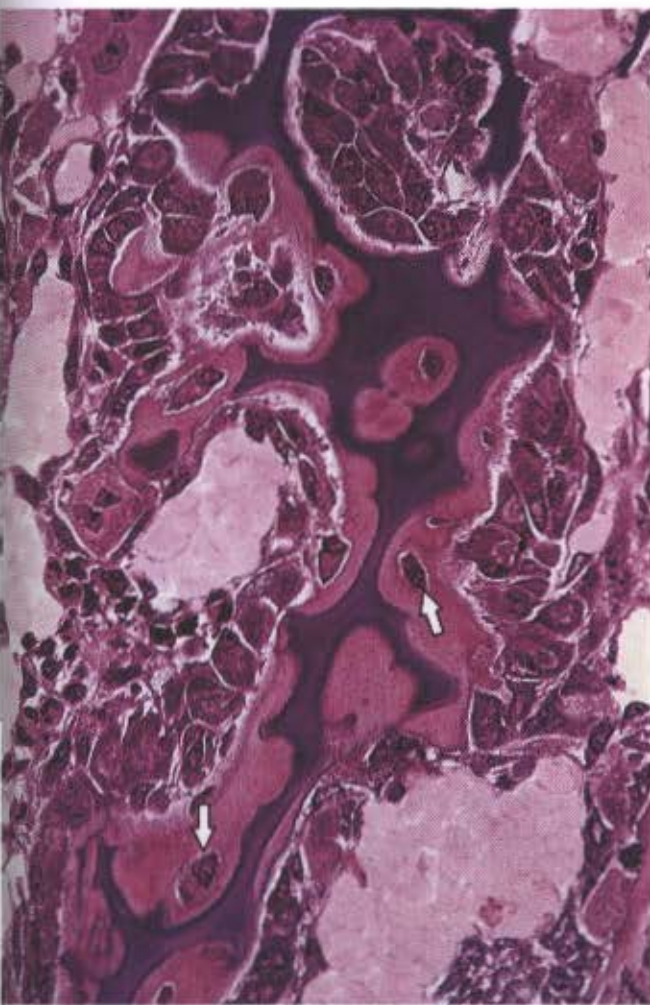



Fig. 8.14 Fotomicrografia de ossificação endocondral. Notar os restos de matriz cartilaginosa calcificada (roxo escuro) envoltos por tecido ósseo que aparece com uma coloração clara. O tecido ósseo recém-formado está circundado por osteoblastos. Na matriz do tecido ósseo podem ser observados diversos osteócitos (setas). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

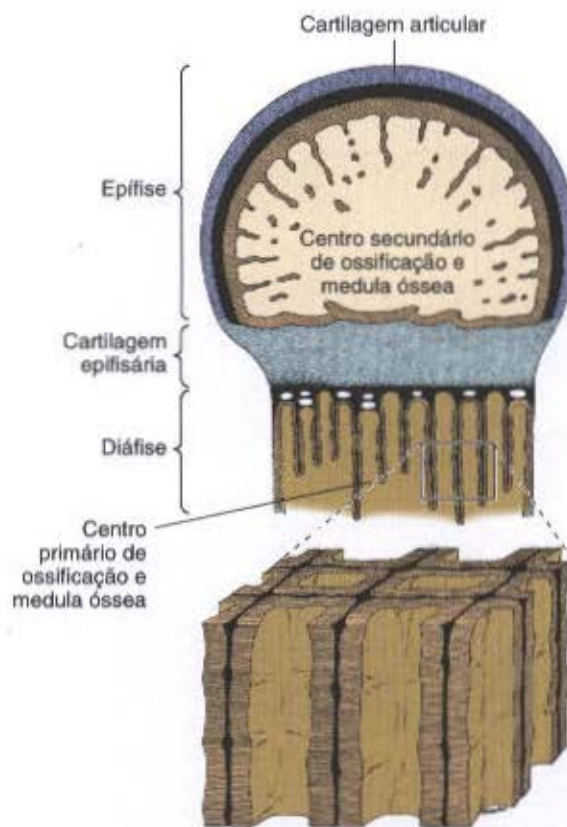



Fig. 8.15 Desenho esquemático mostrando a estrutura tridimensional das espículas ósseas do disco epifisário que, na realidade, são paredes, aparecendo como espículas nos cortes histológicos (desenho de cima). Cartilagem hialina, pontilhado; cartilagem calcificada, negro; tecido ósseo, traços. No desenho de cima está indicada a localização da região representada em três dimensões no desenho de baixo. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Ham AW: *Histology*, 6[th] ed. Lippincott, 1969.)

vão produzir todos os tipos de células do sangue, tanto na vida intra-uterina como após o nascimento (Cap. 13).

Mais tarde, formam-se os **centros de ossificação secundária**, um em cada epífise, porém não simultaneamente. Esses centros são semelhantes ao centro primário da diáfise, mas seu crescimento é radial em vez de longitudinal. A porção central do osso formado nos centros secundários (nas epífises) também contém medula óssea.

Quando o tecido ósseo formado nos centros secundários ocupa a epífise, o tecido cartilaginoso fica reduzido a dois locais: a cartilagem articular, que persistirá por toda a vida e não contribui para a formação de tecido ósseo (Fig. 8.13), e a cartilagem de conjugação ou disco epifisário (Fig. 8.16). Esta é constituída por um disco cartilaginoso que não foi penetrado pelo osso em expansão e que será responsável, de agora em diante, pelo crescimento longitudinal do osso. A cartilagem de conjugação fica entre o tecido ósseo das epífises e o da diáfise. Seu desaparecimento por ossificação, aproximadamente aos 20 anos de idade, determina a parada do crescimento longitudinal dos ossos.

Na cartilagem de conjugação, começando ao lado da epífise, distinguem-se as cinco zonas (Fig. 8.16):

1. **Zona de repouso**, onde existe cartilagem hialina sem qualquer alteração morfológica.
2. **Zona de cartilagem seriada ou de proliferação**. Aqui os condrócitos dividem-se rapidamente e formam fileiras ou colunas paralelas de células achatadas e empilhadas no sentido longitudinal do osso.
3. **Zona de cartilagem hipertrófica**. Esta zona apresenta condrócitos muito volumosos, com depósitos citoplasmáticos de glicogênio e lipídios. A matriz fica reduzida a tabiques delgados, entre as células hipertróficas. Os condrócitos entram em apoptose.
4. **Zona de cartilagem calcificada**. Nesta zona ocorre a mineralização dos delgados tabiques de matriz cartilaginosa e termina a apoptose dos condrócitos.
5. **Zona de ossificação**. Esta é a zona em que aparece tecido ósseo. Capilares sanguíneos e células osteoprogenitoras originadas do periósteo invadem as cavidades deixadas pelos condrócitos mortos. As células osteoprogenitoras se diferenciam em osteoblastos, que formam uma camada contínua sobre os restos da matriz cartilaginosa calcificada. Sobre esses restos de matriz cartilaginosa, os osteoblastos depositam a matriz óssea (Figs. 8.17 a 8.20).

A matriz óssea calcifica-se e aprisiona osteoblastos, que se transformam em osteócitos. Desse modo, formam-se as espículas ósseas, com uma parte central de cartilagem calcificada e uma parte superficial de tecido ósseo primário.

Zona de repouso

Zona de proliferação

Zona de cartilagem hipertrófica

Zona de cartilagem calcificada

Zona de ossificação

Fig. 8.16 Fotomicrografia do disco epifisário, mostrando as cinco zonas, as alterações que têm lugar na cartilagem e a formação de tecido ósseo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

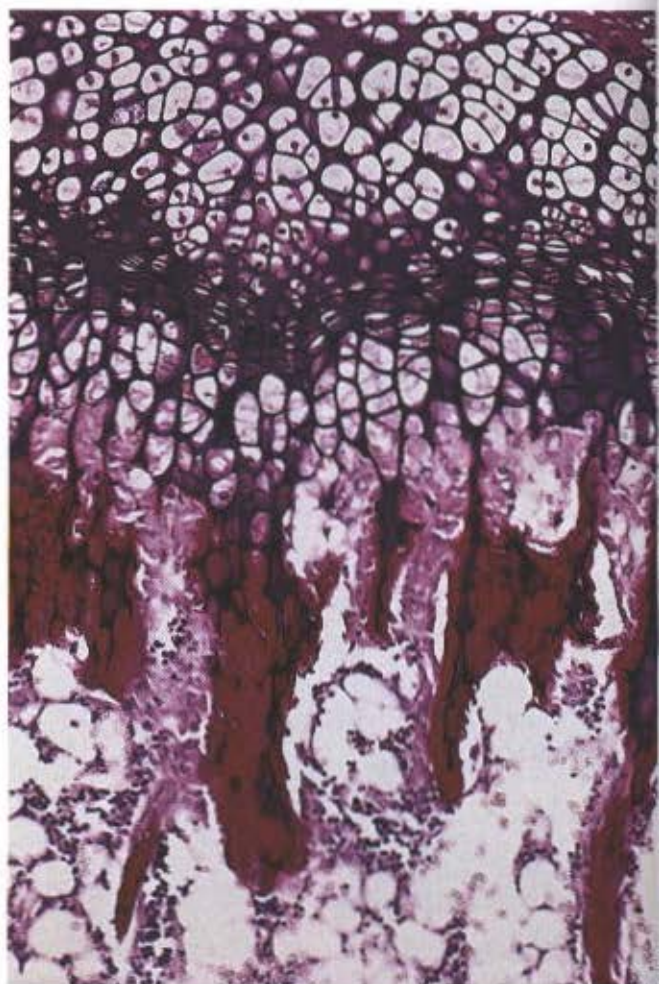



Fig. 8.17 Fotomicrografia de uma parte do disco epifisário, mostrando alguns detalhes da ossificação endocondral. A matriz da cartilagem (roxo) está recoberta por tecido ósseo neoformado (vermelho). Células da medula óssea hematógena e células adiposas preenchem o espaço entre as traves ósseas. Picro-sirius hematoxilina. Aumento médio.

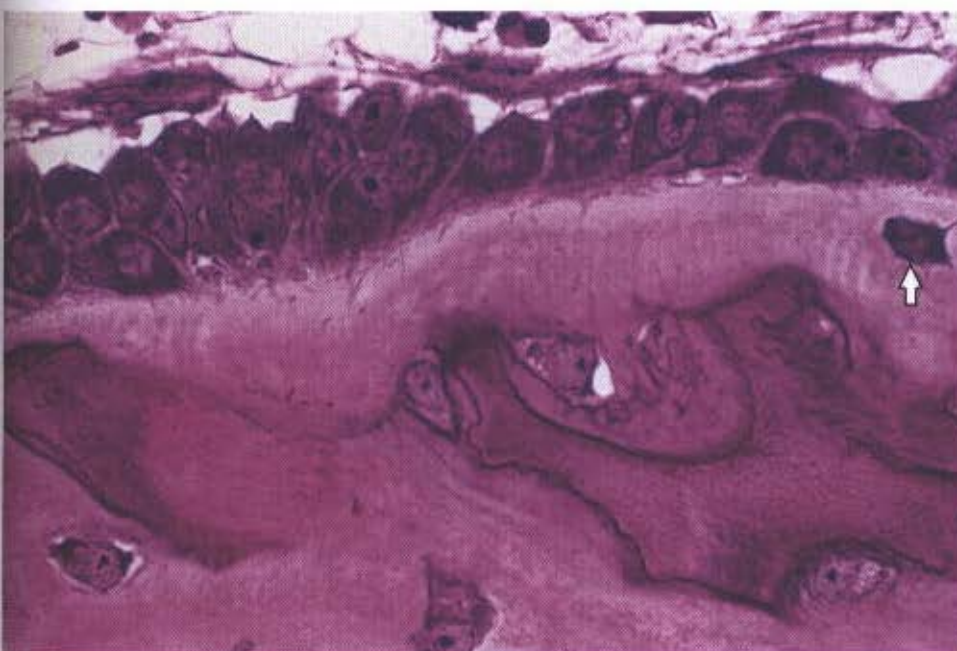



Fig. 8.18 Ossificação endocondral. Na região superior aparece uma fileira de osteoblastos com citoplasma fortemente basófilo, o que está de acordo com a atividade dessas células produtoras de proteínas, principalmente colágeno tipo I. A seta aponta um osteoblasto recentemente capturado pela matriz. Entre a camada de osteoblastos e a matriz mineralizada existe uma faixa clara de matriz ainda não mineralizada, denominada osteóide. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

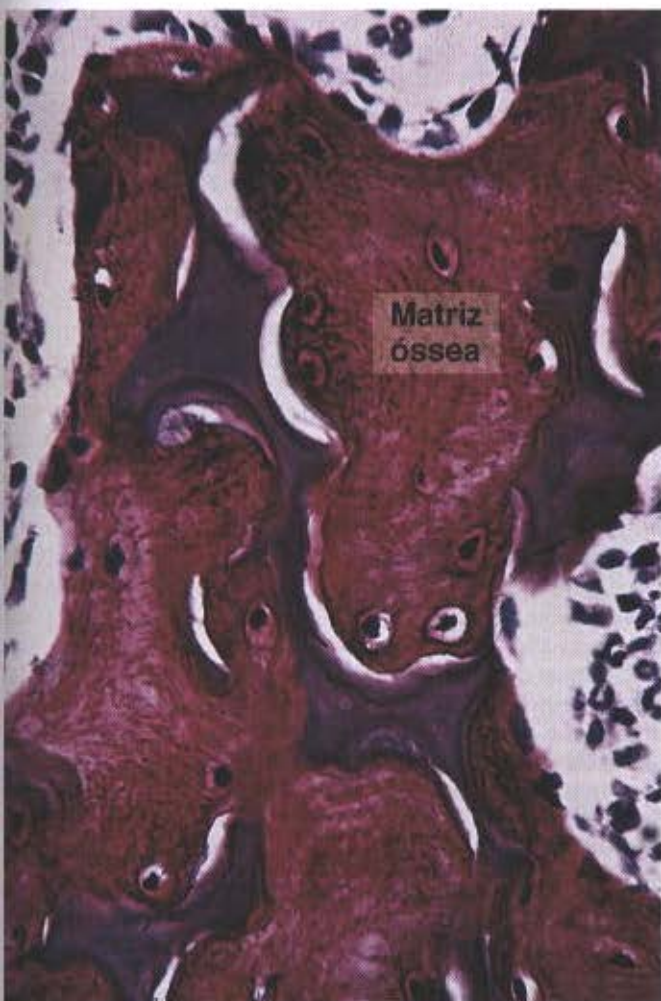



Fig. 8.19 Corte de ossificação endocondral. A matriz óssea, rica em colágeno tipo I, cora-se especificamente pelo picro-sirius. A matriz cartilaginosa, contendo colágeno tipo II, cora-se em azul pela hematoxilina, devido ao seu alto conteúdo de condroitinsulfato. Aumento médio.

Fig. 8.20 Corte da extremidade de um osso longo, mostrando a epífise, o disco epifisário e o tecido ósseo recentemente formado. Coloração pelo picro-sirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Pequeno aumento.

As espículas receberam este nome devido ao seu aspecto nos cortes histológicos. Na verdade, elas representam cortes de paredes delimitando cavidades alongadas, conforme mostra a Fig. 8.15.

Não existe ainda uma hipótese para o mecanismo de calcificação que seja universalmente aceita. Sabe-se que a calcificação começa pela deposição de sais de cálcio sobre as fibrilas colágenas, um processo que parece ser induzido por proteoglicanas e glicoproteínas da matriz. A deposição dos sais de cálcio é também influenciada pela concentração desses minerais em vesículas do citoplasma dos osteoblastos. Essas vesículas são expelidas para a matriz (**vesículas da matriz**). Além disso, existe ainda a participação da enzima fosfatase alcalina, sintetizada pelos osteoblastos.

CRESCIMENTO E REMODELAÇÃO DOS OSSOS

O crescimento dos ossos consiste na formação de tecido ósseo novo, associada à reabsorção parcial de tecido já formado; deste modo, os ossos conseguem manter sua forma enquanto crescem.

Os ossos chatos crescem por formação do tecido ósseo pelo periósteo situado entre as suturas e na face externa do osso, enquanto ocorre reabsorção na face interna. Sendo extremamente plástico, o tecido ósseo responde, por exemplo, ao crescimento do encéfalo, formando uma caixa craniana do tamanho adequado. Havendo deficiência no crescimento do encéfalo, a caixa craniana será pequena. Ao contrário, nas crianças com hidrocefalia, por exemplo, cujo encéfalo é muito volumoso, a caixa craniana é também muito maior do que o normal.

Nos adultos também existe remodelação dos ossos, um processo fisiológico que ocorre simultaneamente em diversas partes do esqueleto. Nesse caso a remodelação não está relacionada com o crescimento e é muito mais lenta. Estima-se que a remodelação nas crianças pequenas seja 200 vezes mais rápida do que nos adultos.

Nos ossos longos, as epífises aumentam de tamanho devido ao crescimento radial da cartilagem, acompanhado por ossificação endocondral. A diáfise cresce em extensão pela atividade dos discos epifisários e, em espessura, pela formação de tecido ósseo na superfície externa da diáfise, com reabsorção na superfície interna. Esta reabsorção interna aumenta o diâmetro do canal medular.

Apesar da sua resistência às pressões e da sua dureza, o tecido ósseo é muito plástico, sendo capaz de remodelar sua estrutura interna em resposta a modificações nas forças a que está submetido.

APLICAÇÃO MÉDICA

A posição dos dentes na arcada dentária pode ser modificada por pressões laterais exercidas por aparelhos ortodônticos. Ocorrem reabsorção óssea no lado em que a pressão atua e deposição no lado oposto, que está sujeito a uma tração. Desse modo, o dente é deslocado na arcada dentária, à medida que o osso alveolar é remodelado. Este é um exemplo prático da plasticidade do tecido ósseo, apesar das características de rigidez desse tecido.

Reparação das Fraturas

Nos locais de fratura óssea, ocorre hemorragia, pela lesão dos vasos sanguíneos, destruição de matriz e morte de células ósseas.

Para que a reparação se inicie, o coágulo sanguíneo e os restos celulares e da matriz devem ser removidos pelos macrófagos. O periósteo e o endósteo próximos à área fraturada respondem com uma intensa proliferação, formando um tecido muito rico em células osteoprogenitoras que constitui um colar em torno da fratura e penetra entre as extremidades ósseas rompidas (Fig. 8.21 A e B). Nesse anel ou colar conjuntivo, bem como no conjuntivo que se localiza entre as extremidades ósseas fraturadas, surge tecido ósseo imaturo, tanto pela ossificação endocondral de pequenos pedaços de cartilagem que aí se formam, como também por ossificação intramembranosa. Podem, pois, ser encontradas no local de reparação, ao mesmo tempo, áreas de cartilagem, áreas de ossificação intramembranosa e áreas de ossificação endocondral. Esse processo evolui de modo a aparecer, após algum tempo, um **calo ósseo** que envolve a extremidade dos ossos fraturados. O calo ósseo é constituído por tecido ósseo imaturo que une provisoriamente às extremidades do osso fraturado (Fig. 8.21 C e D).

As trações e pressões exercidas sobre o osso durante a reparação da fratura, e após o retorno do paciente a suas atividades normais, causam a remodelação do calo ósseo e sua completa substituição por tecido ósseo lamelar. Se essas trações e pressões forem idênticas às exercidas sobre o osso antes da fratura, a estrutura do osso volta a ser a mesma que existia anteriormente. Ao contrário dos outros tecidos conjuntivos, o tecido ósseo, apesar de ser duro, repara-se sem a formação de cicatriz.

PAPEL METABÓLICO DO TECIDO ÓSSEO

O esqueleto contém 99% do cálcio do organismo e funciona como uma reserva desse íon, cuja concentração no sangue (calcemia) deve ser mantida constante, para o funcionamento normal do organismo.

Há um intercâmbio contínuo entre o cálcio do plasma sanguíneo e o dos ossos. O cálcio absorvido da alimentação e que faria aumentar a concentração sanguínea deste íon é depositado rapidamente no tecido ósseo, e, inversamente, o cálcio dos ossos é mobilizado quando diminui sua concentração no sangue.

Existem dois mecanismos de mobilização do cálcio depositado nos ossos. O primeiro é a simples transferência dos íons dos cristais de hidroxiapatita para o líquido intersticial, do qual o cálcio passa para o sangue. Esse mecanismo, puramente físico, é favorecido pela grande superfície dos cristais de hidroxiapatita e tem lugar principalmente no osso esponjoso. As lamelas ósseas mais jovens, pouco calcificadas, que existem mesmo no osso adulto, devido à remodelação contínua, são as que recebem e cedem Ca^{2+} com maior facilidade. Essas lamelas são mais importantes na manutenção da calcemia do que as lamelas antigas, muito calcificadas e cujos papéis principais são de suporte e proteção.

O segundo mecanismo da mobilização do cálcio é de ação mais lenta e decorre da ação do hormônio da paratireóide, ou **paratormônio**, sobre o tecido ósseo. Este hormônio causa um aumento no número de osteoclastos e rea-

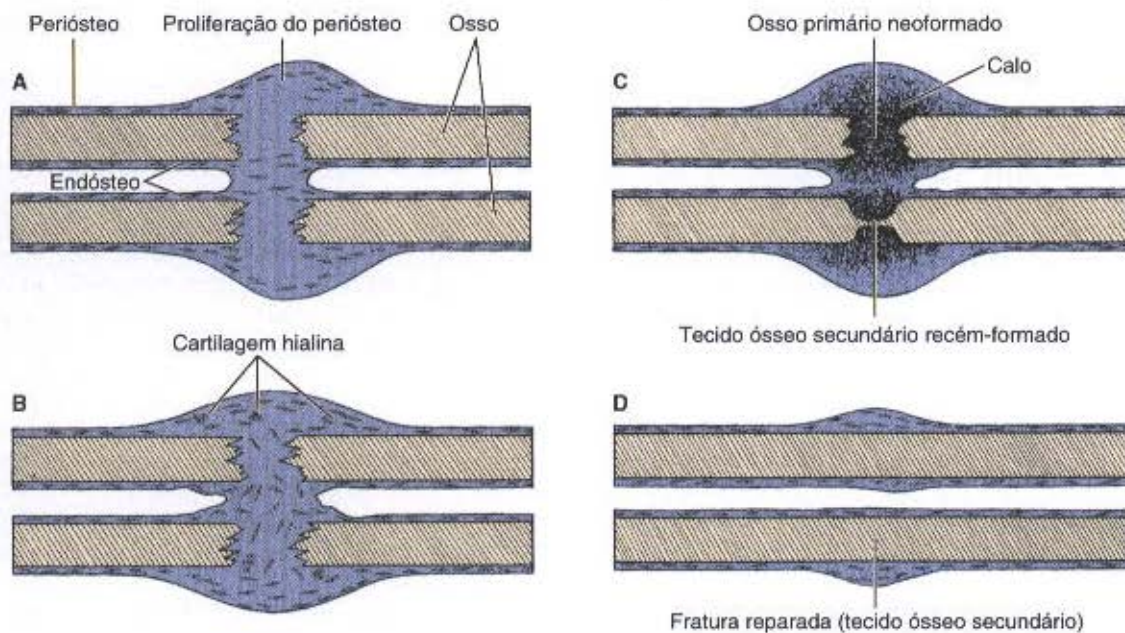



Fig. 8.21 Desenhos esquemáticos mostrando o processo de reparação da fratura, por formação de novo tecido ósseo a partir do endósteo e do periósteo.

bsorção da matriz óssea, com liberação de fosfato de cálcio e aumento da calcemia. A concentração de $(PO_4)^{3-}$ não aumenta no sangue, porque o próprio paratormônio acelera a excreção renal de íons fosfato. O paratormônio atua sobre receptores localizados nos osteoblastos. Em resposta a esse sinal, os osteoblastos deixam de sintetizar colágeno e iniciam a secreção do **fator estimulador dos osteoclastos**.

Um outro hormônio, a **calcitonina**, produzido pelas células parafoliculares da tireóide, inibe a reabsorção da matriz e, portanto, a mobilização do cálcio. A calcitonina tem um efeito inibidor sobre os osteoclastos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Como a concentração de cálcio no sangue e nos tecidos deve ser mantida constante, a carência alimentar deste mineral causa descalcificação dos ossos, que se tornam mais transparentes aos raios X e predispostos a fraturas. A descalcificação óssea pode também ser devida a uma produção excessiva de paratormônio (hiperparatireoidismo), o que provoca intensa reabsorção óssea, aumento de Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ no sangue e deposição anormal de sais de cálcio em vários órgãos, principalmente nos rins e na parede das artérias.

O oposto ocorre na **osteopetrose**, doença causada por defeito nas funções dos osteoclastos, com superprodução de tecido ósseo muito compactado e duro. A osteopetrose causa obliteração das cavidades que contêm medula óssea formadora de células do sangue, produzindo anemia e deficiência em leucócitos (glóbulos brancos), o que reduz a resistência dos pacientes às infecções.

Efeitos de Deficiências Nutricionais

O tecido ósseo é sensível a diversos fatores nutricionais, principalmente durante a fase de crescimento.

A deficiência de cálcio leva a uma calcificação incompleta da matriz orgânica produzida. A deficiência de cálcio pode ser devida à carência desse mineral nos alimentos ou à falta do pró-hormônio vitamina D, que é importante para a absorção dos íons Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ pelo intestino delgado.

Na criança, a deficiência de cálcio causa o **raquitismo**. Nesta doença a matriz óssea não se calcifica normalmente, de modo que as espículas ósseas formadas pelo disco epifisário se deformam, por não suportarem as pressões normais exercidas sobre elas pelo peso corporal e pela ação muscular. Em conseqüência, os ossos não crescem normalmente e as extremidades dos ossos longos se deformam.

No adulto, a falta de cálcio leva à **osteomalacia**, que se caracteriza pela calcificação deficiente da matriz óssea neoformada e descalcificação parcial da matriz já calcificada, com a conseqüente fragilidade óssea. Porém, como no adulto não mais existem as cartilagens de conjugação, não ocorrem as deformações dos ossos longos nem o atraso do crescimento, característicos do raquitismo.

Na **osteoporose**, os ossos também se tornam menos resistentes, mas a causa não é a deficiência nutricional de cálcio nem de vitamina D. Na osteoporose a concentração de cálcio na matriz orgânica é normal, mas a quantidade de tecido ósseo é menor, apresentando o osso amplos canais de reabsorção. Esta condição, que pode aparecer em pacientes imobilizados e em pessoas idosas, principalmente mulheres após a menopausa, decorre de um desequilíbrio na remodelação dos ossos, com predomínio da reabsorção sobre a neoformação de tecido ósseo.

Hormônios que Atuam sobre os Ossos

Além do hormônio das paratireóides e da calcitonina produzida pela tireóide, ambos já mencionados, diversos outros hormônios atuam sobre o tecido ósseo.

A parte anterior da hipófise produz o hormônio do crescimento, que estimula o crescimento em geral, ten-

do efeito particularmente acentuado sobre a cartilagem epifisária. Todavia, os efeitos deste hormônio não são diretos. Ele estimula certos órgãos, principalmente o fígado, a sintetizar polipeptídios denominados **somatomedinas**, que têm efeito sobre o crescimento. A falta desse hormônio durante o crescimento produz o **nanismo hipofisário**. Sua produção excessiva, como ocorre em alguns tumores da hipófise, causa o **gigantismo**, quando se verifica na criança, e a **acromegalia**, quando aparece no adulto. No gigantismo há um desenvolvimento excessivo do comprimento dos ossos longos. No adulto, como o excesso de hormônio do crescimento atua quando já não existem mais as cartilagens de conjugação, os ossos não podem crescer em comprimento, mas crescem em espessura (crescimento perióstico), dando origem à acromegalia, condição em que os ossos, principalmente os longos, tornam-se muito espessos.

Os hormônios sexuais, tanto masculino (testosterona) como feminino (estrógenos), têm um efeito complexo sobre os ossos, sendo, de um modo geral, estimuladores da formação de tecido ósseo.

Esses hormônios influem sobre o aparecimento e o desenvolvimento dos centros de ossificação. A maturação sexual precoce, causada por tumores que secretam hormônios sexuais, retarda o crescimento corporal, pois, nestes casos, a cartilagem epifisária é substituída precocemente por tecido ósseo. Nos casos de desenvolvimento deficiente das gônadas ou de castração de animais em crescimento, as cartilagens epifisárias permanecem por tempo mais longo, de modo que o animal atinge tamanho acima do normal.

A deficiência no hormônio da tireóide, em crianças, causa o **cretinismo**, caracterizado por retardo mental e nanismo. Na deficiência do hormônio da tireóide ocorre diminuição na produção de hormônio do crescimento pela hipófise. Além disso, o hormônio da tireóide potencia os efeitos do hormônio do crescimento sobre os tecidos. Recentemente foi observado, em camundongos adultos, que o sistema nervoso central participa da regulação da remodelação do tecido ósseo. Esse mecanismo regulador envolve a participação do hormônio **leptina**, produzido pelo tecido adiposo, e pode ser a explicação para o fato de que os ossos das pessoas obesas têm maior massa e maior concentração de sais de cálcio.

Tumores dos Ossos

As células do osso podem escapar aos mecanismos normais que controlam sua proliferação e dar origem a tumores de maior ou menor malignidade. Como os ossos contêm tecidos ósseo e cartilaginoso, tumores de células cartilaginosas também podem aparecer nos ossos. Os benignos são chamados **condromas**, e os malignos, **condrossarcomas**. Os tumores formados de células ósseas são os **osteomas** (osteoblastomas e osteoclastomas) e os **osteossarcomas**. Os primeiros são benignos, mas os osteossarcomas são malignos. Os osteossarcomas se caracterizam pela presença de osteoblastos pleomórficos (morfologia irregular e variada) e que se dividem por mitose com muita freqüência, associados a osteóide por eles sintetizado. A maioria dos casos de osteossarcoma ocorrem em adolescentes ou adultos jovens. Os locais mais freqüentemente atingidos são a extremidade inferior do fêmur e as extremidades superiores da tíbia e do húmero.

ARTICULAÇÕES

Os ossos unem-se uns aos outros para constituir o esqueleto, por meio de estruturas formadas por tecidos conjuntivos, as articulações. Estas podem ser classificadas em **diartroses**, que permitem grandes movimentos dos ossos, e **sinartroses**, nas quais não ocorrem movimentos ou ocorrem apenas movimentos muito limitados. Conforme o tecido que une as peças ósseas, distinguem-se três tipos de sinartroses: as **sinostoses**, as **sincondroses** e as **sindesmoses**.

Nas sinostoses, os ossos são unidos por tecido ósseo e as mesmas são totalmente desprovidas de movimentos. Encontram-se unindo os ossos chatos do crânio, nas pessoas de idade avançada. Na criança e no adulto jovem, a união desses ossos é realizada por tecido conjuntivo denso.

As sincondroses são articulações nas quais existem movimentos limitados, sendo as peças ósseas unidas por cartilagem hialina. Encontram-se, por exemplo, na articulação da primeira costela com o esterno.

As sindesmoses são, como as sincondroses, dotadas de algum movimento e nelas o tecido que une os ossos é o conjuntivo denso. Exemplos: sínfise pubiana e articulação tibiofibular inferior.

As diartroses são as articulações dotadas de grande mobilidade, geralmente encontradas unindo os ossos longos (Figs. 8.22 e 8.23). Nas diartroses existe uma cápsula que liga as extremidades ósseas, delimitando uma cavidade fechada, a **cavidade articular**. Esta cavidade contém um líquido incolor, transparente e viscoso, o **líquido sinovial**. O líquido sinovial é um dialisado do plasma sanguíneo contendo elevado teor de ácido hialurônico, sintetizado pelas células da camada sinovial. O deslizamento das superfícies articulares que são revestidas por cartilagem hialina (Fig. 8.22), sem pericôndrio, é facilitado pelo efeito lubrificante do ácido hialurônico. O líquido sinovial é uma via transportadora de substâncias entre a cartilagem articular (avascular) e o sangue dos capilares da membrana sinovial. Nutrientes e O_2 passam do sangue para a cartilagem articular e CO_2 difunde-se em sentido contrário.

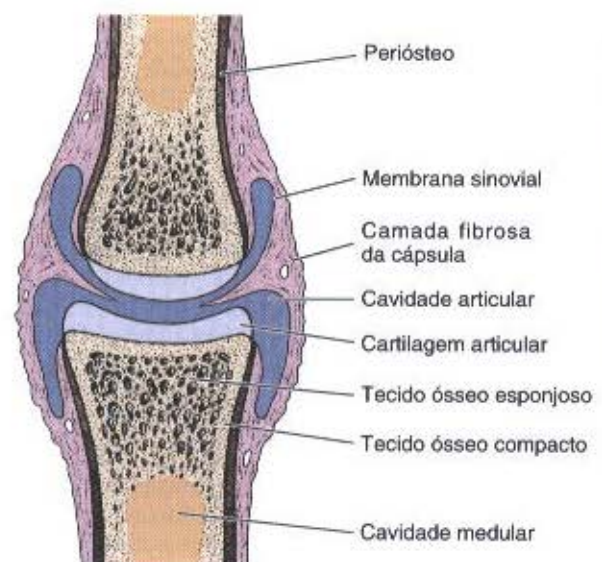



Fig. 8.22 Desenho esquemático de uma diartrose. A cápsula é formada por duas partes: a camada fibrosa externa e a camada sinovial (membrana sinovial) que reveste a cavidade articular, exceto as áreas de cartilagem.

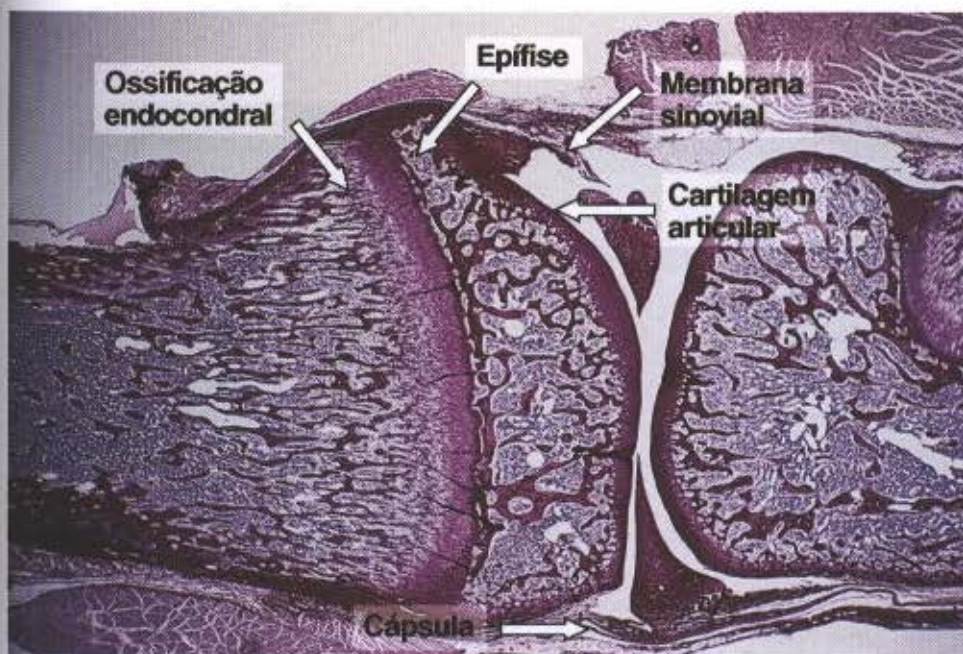



Fig. 8.23 Fotomicrografia de uma diartrose. Corte do joelho de uma cobaia. Picro-sirius-hematoxilina. Pequeno aumento.

Fig. 8.24 As superfícies articulares das diartroses são recobertas por cartilagem hialina, sem pericôndrio. Observar na figura maior que as fibras colágenas seguem um trajeto que primeiro é perpendicular e depois paralelo à superfície articular. Os condrócitos mais profundamente situados são globosos e se dispõem em filas alongadas e irregulares. Os mais superficiais são achatados e não formam grupos. O diagrama apresentado embaixo e à esquerda representa, em três dimensões, o trajeto das fibras colágenas nessa cartilagem.

Fig. 8.25 Exemplo de um tipo especial de articulação. Corte da cauda de um rato mostrando no centro um disco intervertebral que consiste em camadas concêntricas de fibrocartilagem (anel fibroso) envolvendo o núcleo pulposo (ver Cap. 7). O núcleo pulposo é formado por células residuais da notocorda do embrião, imersas em matriz extracelular viscosa. Picro-sirius-hematoxilina. Pequeno aumento.

Fig. 8.26 Esquema da estrutura histológica da membrana sinovial. O revestimento é constituído por células do tecido conjuntivo, cuja disposição lembra um epitélio (arranjo epitelióide). Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo subjacente. Este tecido é ricamente vascularizado e contém adipócitos (Ad), que em certas regiões predominam sobre os outros tipos celulares. (Segundo Cossermelli W: *Reumatologia Básica*, S. Paulo, Sarvier, 1972. Reproduzido com permissão.)

A resiliência da cartilagem é um eficiente amortecedor das pressões mecânicas intermitentes que são exercidas sobre a cartilagem articular. Mecanismo similar ocorre nos discos intervertebrais (Fig. 8.25). Moléculas de proteoglicanas isoladas ou formando agregados constituem um feltro contendo grande número de moléculas de água. Esses componentes da matriz, ricos em glicosaminoglicanas muito ramificadas e hidratadas, funcionam como uma mola biomecânica. A aplicação de pressão força a saída de água da cartilagem para o líquido sinovial. A expulsão da água condiciona o aparecimento de outro mecanismo que contribui para a resiliência da cartilagem. Este mecanismo é a repulsão eletrostática recíproca entre os grupamentos carboxila e sulfato das glicosaminoglicanas, ambos com carga elétrica negativa. Essas cargas negativas também são responsáveis pela separação das ramificações das glicosaminoglicanas criando espaços que serão ocupados pelas moléculas de água. Quando desaparecem as pressões, a água é atraída de volta para os interstícios entre as ramificações das glicosaminoglicanas. O movimento de água, com nutrientes e gases dissolvidos, é desencadeado pelo uso da articulação. Esse movimento de líquido é essencial para a nutrição da cartilagem e para as trocas de O_2 e CO_2 entre a cartilagem e o líquido sinovial.

As cápsulas das diartroses (Fig. 8.22) têm estruturas diferentes, conforme a articulação considerada, sendo, em geral, constituídas por duas camadas, uma externa, a **camada fibrosa**, e uma interna, a **camada** ou **membrana sinovial** (Fig. 8.26).

O revestimento da camada sinovial é constituído por dois tipos celulares. Um parece fibroblastos e o outro tem o aspecto e a atividade funcional semelhantes aos macrófagos (Fig. 8.27). A camada fibrosa da cápsula articular é formada por tecido conjuntivo denso.

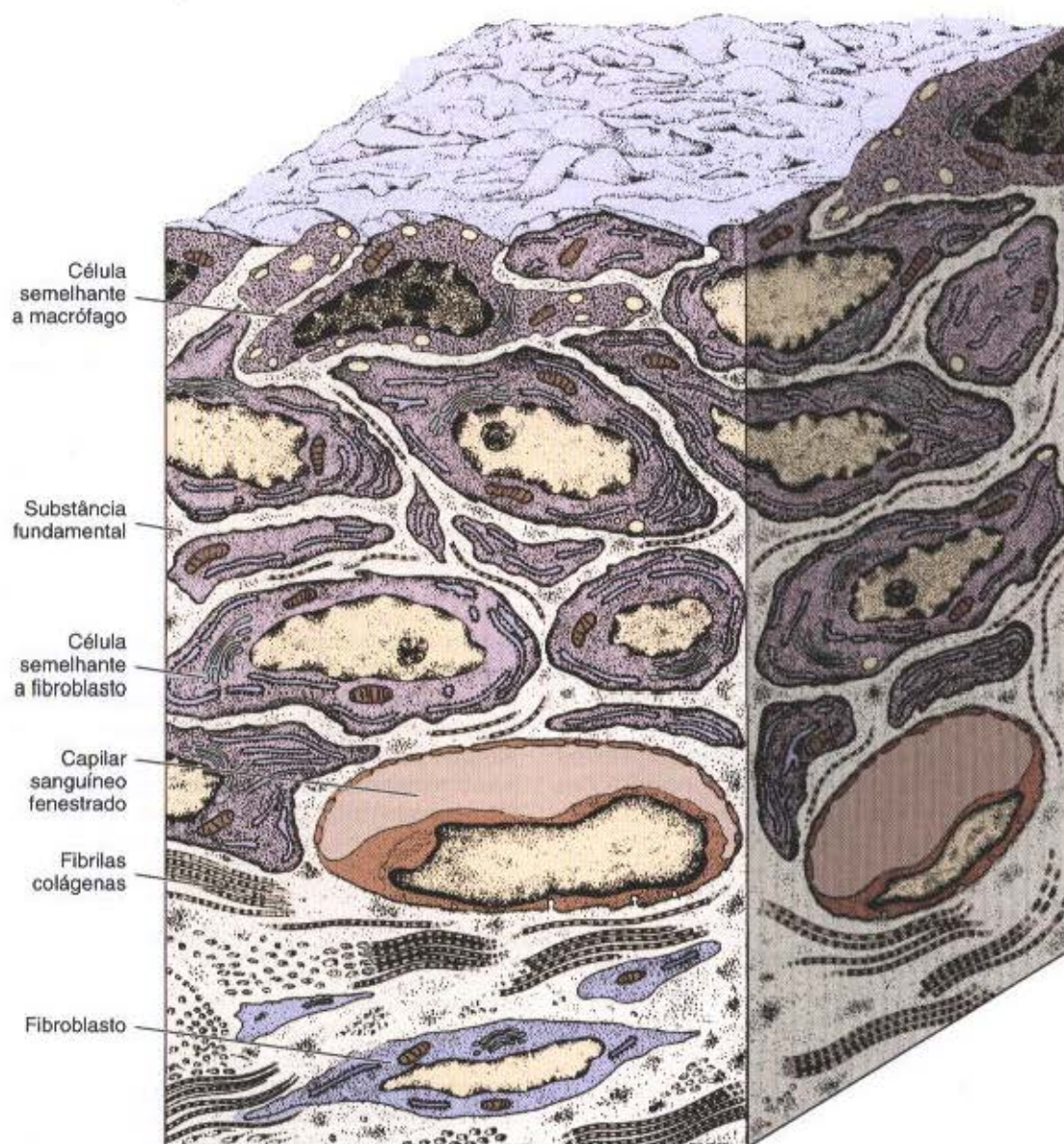



Fig. 8.27 Representação tridimensional da ultra-estrutura da membrana sinovial. As células M (semelhantes a macrófagos) e F (semelhantes a fibroblastos) são separadas por pequena quantidade de matriz extracelular do tecido conjuntivo, que, desse modo, fica em contacto com o líquido sinovial. Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo. Os capilares sanguíneos do conjuntivo são fenestrados (célula endotelial com poros), o que facilita as trocas entre o sangue e o líquido sinovial. (Redesenhado de Barland, Novikoff and Hamerman. *J Cell Biol* 14:1962. Segundo Cossermelli W: *Reumatologia Básica*. S. Paulo, Sarvier, 1972. Reproduzido com permissão.)

BIBLIOGRAFIA

Demers C, Handy RC: Bone morphogenetic proteins. *Sci & Med* 6(6):8, 1999.

Ducy P et al: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100:197, 2000.

Ducy P et al: The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 289:1421, 2000.

Ghadially FN: *Fine Structure of Synovial Joints*, Butterworth, 1983.

Gunness M, Hock JM: Anabolic effect of parathyroid hormone on cancellous and cortical bone histology. *Bone* 14:277, 1993.

Hancox NM: *Biology of Bone*. Cambridge Univ Press, 1972.

Holtrop ME: The ultrastructure of bone. *Ann Clin Lab Sci* 5:264, 1975.

Jotereau FV, LeDouarin NM: The developmental relationship between osteocytes and osteoclasts: A study using the quail-chick nuclear marker in endochondral ossification. *Dev Biol* 63:253, 1978.

Levick JR: Synovial fluid hydraulics. *Sci & Med* 3(5):52, 1996.

Marks Jr SC and Popoff SN: Bone cell biology: the regulation of development structure, and function in the skeleton. *Amer J Anat* 183:1, 1988.

Mundy GR et al: The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* 17:71, 1995.

Roach HI, Clark NM: Physiological cell death of chondrocytes in vivo is not confined to apoptosis. New observations on mammalian growth plate. *J Bone Joint Surg* Br 82:601, 2000.

Ross PD et al: Bone mass and beyond: risk factors for fractures. *Calcified Tissue International* 53:S134, 1993.

Teltelbaum SL: Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289:1504, 2000.

Termine JD et al: Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 26:99, 1981.

Urist MR: *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Lippincott, 1980.

9

Tecido Nervoso

Durante a evolução dos metazoários surgiram dois sistemas de integração para coordenar as funções dos vários órgãos especializados que apareceram nesses animais: os sistemas **nervoso e endócrino.**

O tecido nervoso acha-se distribuído pelo organismo, interligando-se e formando uma rede de comunicações, que constitui o sistema nervoso. Anatomicamente, este sistema é dividido em: (1) **sistema nervoso central** (SNC), formado pelo encéfalo e medula espinhal; e (2) **sistema nervoso periférico** (**SNP**), formado pelos nervos e por pequenos agregados de células nervosas denominados **gânglios nervosos** (Fig. 9.1). Os nervos são constituídos principalmente por prolongamentos dos **neurônios** (células nervosas) situados no SNC ou nos gânglios nervosos.

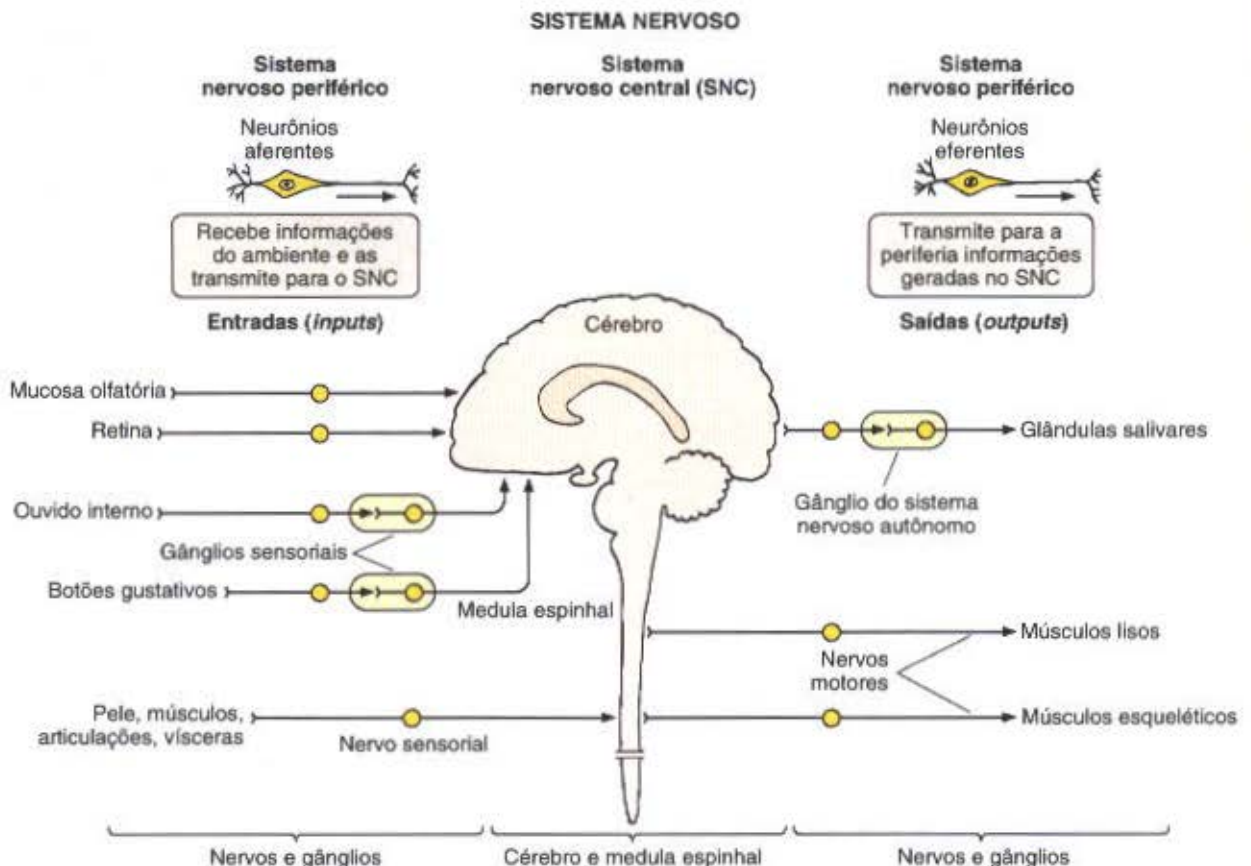



Fig. 9.1 Desenho esquemático e simplificado mostrando a organização funcional dos sistemas nervoso central e periférico.

O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: (1) os **neurônios**, células geralmente com longos prolongamentos, e (2) vários tipos de células da **glia** ou **neuroglia**, que sustentam os neurônios e participam de outras funções importantes.

No SNC há uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos. Isto faz com que sejam reconhecidas no encéfalo e na medula espinhal duas porções distintas, denominadas **substância branca** e **substância cinzenta**.

A **substância cinzenta** é assim chamada porque mostra essa coloração quando observada macroscopicamente. É formada principalmente por corpos celulares dos neurônios e células da glia, contendo também prolongamentos de neurônios.

A substância branca não contém corpos celulares de neurônios, sendo constituída por prolongamentos de neurônios e por células da glia. Seu nome origina-se da presença de grande quantidade de um material esbranquiçado denominado **mielina**, que envolve certos prolongamentos dos neurônios (axônios).

Os neurônios têm a propriedade de responder a alterações do meio em que se encontram (**estímulos**) com modificações da diferença de potencial elétrico que existe entre as superfícies externa e interna da membrana celular. As células que exibem essa propriedade (neurônios, células musculares e de algumas glândulas) são ditas "**excitáveis**". Os neurônios reagem prontamente aos estímulos, e a modificação do potencial pode restringir-se ao local do estímulo ou propagar-se ao restante da célula, através da membrana. Esta propagação constitui o que se denomina **impulso nervoso**, cuja função é transmitir informações a outros neurônios, a músculos ou a glândulas.

Os neurônios, através de seus prolongamentos geralmente longos e numerosos, formam **circuitos**. Da mesma maneira que os circuitos eletrônicos, os **circuitos neuronais** são de diversos tamanhos e complexidade. O circuito neural pode ser simples, porém na maioria das vezes trata-se da combinação de dois ou mais circuitos que interagem para executar uma função. Muitos circuitos elementares se comunicam em grau crescente de complexidade para executar funções cada vez mais complexas.

As funções fundamentais do sistema nervoso são: (1) detectar, transmitir, analisar e utilizar as informações geradas pelos estímulos sensoriais representados por calor, luz, energia mecânica e modificações químicas do ambiente externo e interno; (2) organizar e coordenar, direta ou indiretamente, o funcionamento de quase todas as funções do organismo, entre as quais as funções motoras, viscerais, endócrinas e psíquicas. Assim, o sistema nervoso estabiliza as condições intrínsecas do organismo, como pressão sanguínea, tensão de O_2 e de CO_2, teor de glicose, de hormônios e pH do sangue, e participa dos padrões de comportamento, como os relacionados com a alimentação, reprodução, defesa e interação com outros seres vivos.

NEURÔNIOS

As **células nervosas** ou **neurônios** são formadas por um **corpo celular** ou **pericário**, que contém o núcleo e do qual partem prolongamentos. Em geral, o volume total dos prolongamentos de um neurônio é maior do que o volume do corpo celular.

Os neurônios possuem morfologia complexa, porém quase todos apresentam três componentes (Fig. 9.2):

- **dendritos**, prolongamentos numerosos, especializados na função de receber os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais ou de outros neurônios;
- **corpo celular** ou **pericário**, que é o centro trófico da célula e é também capaz de receber estímulos;
- **axônio**, prolongamento único, especializado na condução de impulsos que transmitem informações do neurônio para outras células (nervosas, musculares, glandulares).

As dimensões e a forma das células nervosas e seus prolongamentos são muito variáveis (Fig. 9.2). O corpo celular pode ser esférico, piriforme ou anguloso. Em geral, as células nervosas são grandes, podendo o corpo celular medir até 150 μm. Uma célula com esta dimensão, quando isolada, é visível a olho desarmado. Todavia, os neurônios denominados células granulosas do cerebelo estão

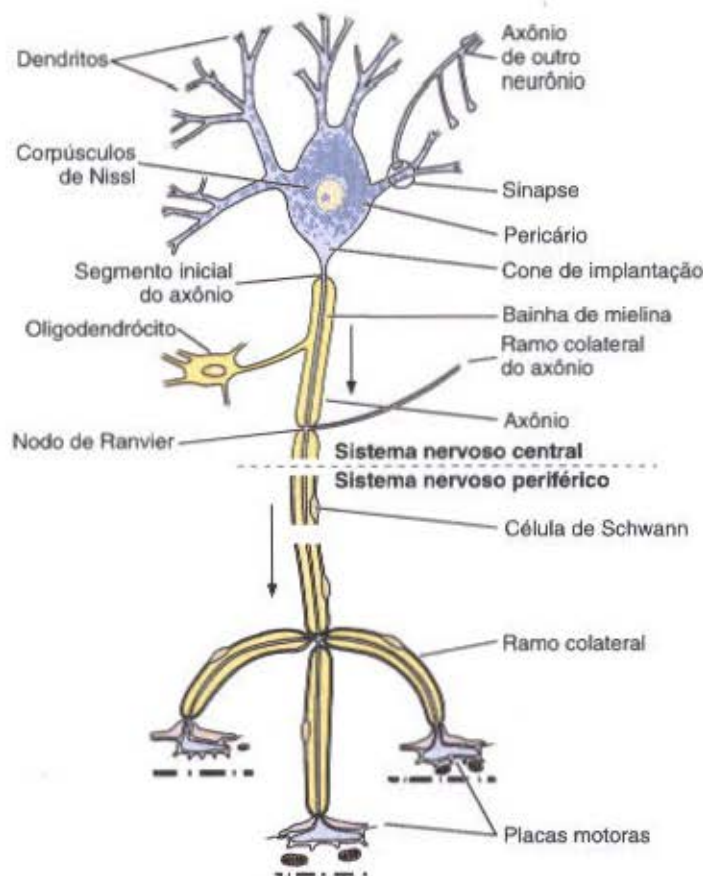



Fig. 9.2 Neurônio motor. A mielina que envolve o axônio no sistema nervoso central é produzida pelos oligodendrócitos e no sistema nervoso periférico pelas células de Schwann. O corpo celular do neurônio contém um núcleo grande, claro, com um nucléolo bem visível. O pericário contém corpúsculos de Nissl encontrados também nos dendritos mais grossos. A parte superior direita mostra um axônio de outro neurônio, com três botões terminais, um dos quais faz sinapse com o neurônio do desenho. O axônio deste neurônio termina em três placas motoras que transmitem o impulso nervoso para as fibras musculares estriadas esqueléticas. As setas indicam a direção do impulso nervoso.

entre as menores células dos mamíferos, medindo seu corpo celular 4 a 5 μm de diâmetro.

De acordo com sua morfologia, os neurônios podem ser classificados nos seguintes tipos (Figs. 9.3 e 9.4):

- **neurônios multipolares**, que apresentam mais de dois prolongamentos celulares;
- **neurônios bipolares**, possuidores de um dendrito e de um axônio; e
- **neurônios pseudo-unipolares**, que apresentam, próximo ao corpo celular, prolongamento único, mas este logo se divide em dois, dirigindo-se um ramo para a periferia e outro para o sistema nervoso central.

Os neurônios pseudo-unipolares aparecem na vida embrionária sob a forma de neurônios bipolares, com um axônio e um dendrito nascendo de extremidades opostas do pericário. Durante o desenvolvimento, os dois prolongamentos se aproximam e se fundem por um pequeno percurso, próximo ao pericário.

Os dois prolongamentos das células pseudo-unipolares, por suas características morfológicas e eletrofisiológicas, são axônios, mas as arborizações terminais do ramo periférico recebem estímulos e funcionam como dendritos. Neste tipo de neurônio, o estímulo captado pelos dendritos transita diretamente para o terminal axônico, sem passar pelo corpo celular.

A grande maioria dos neurônios é multipolar. Neurônios bipolares são encontrados nos gânglios coclear e vestibular, na retina e na mucosa olfatória. Neurônios pseudo-unipolares são encontrados nos gânglios espinhais, que são gânglios sensitivos situados nas raízes dorsais dos nervos espinhais.

Os neurônios podem ainda ser classificados segundo sua função. Os **neurônios motores** controlam órgãos efetores, tais como glândulas exócrinas e endócrinas e fibras musculares. Os **neurônios sensoriais** recebem estímulos sensoriais do meio ambiente e do próprio organismo. Os **interneurônios** estabelecem conexões entre outros neurônios, formando circuitos complexos.

Durante a evolução dos mamíferos ocorreu grande aumento no número e na complexidade dos interneurônios. As funções mais complexas e de mais alto nível do sistema nervoso dependem das interações dos prolongamentos de muitos neurônios.

No SNC os corpos celulares dos neurônios localizam-se somente na substância cinzenta. A substância branca não apresenta pericários, mas apenas prolongamentos destes. No SNP os pericários são encontrados em gânglios e em alguns órgãos sensoriais como a mucosa olfatória.

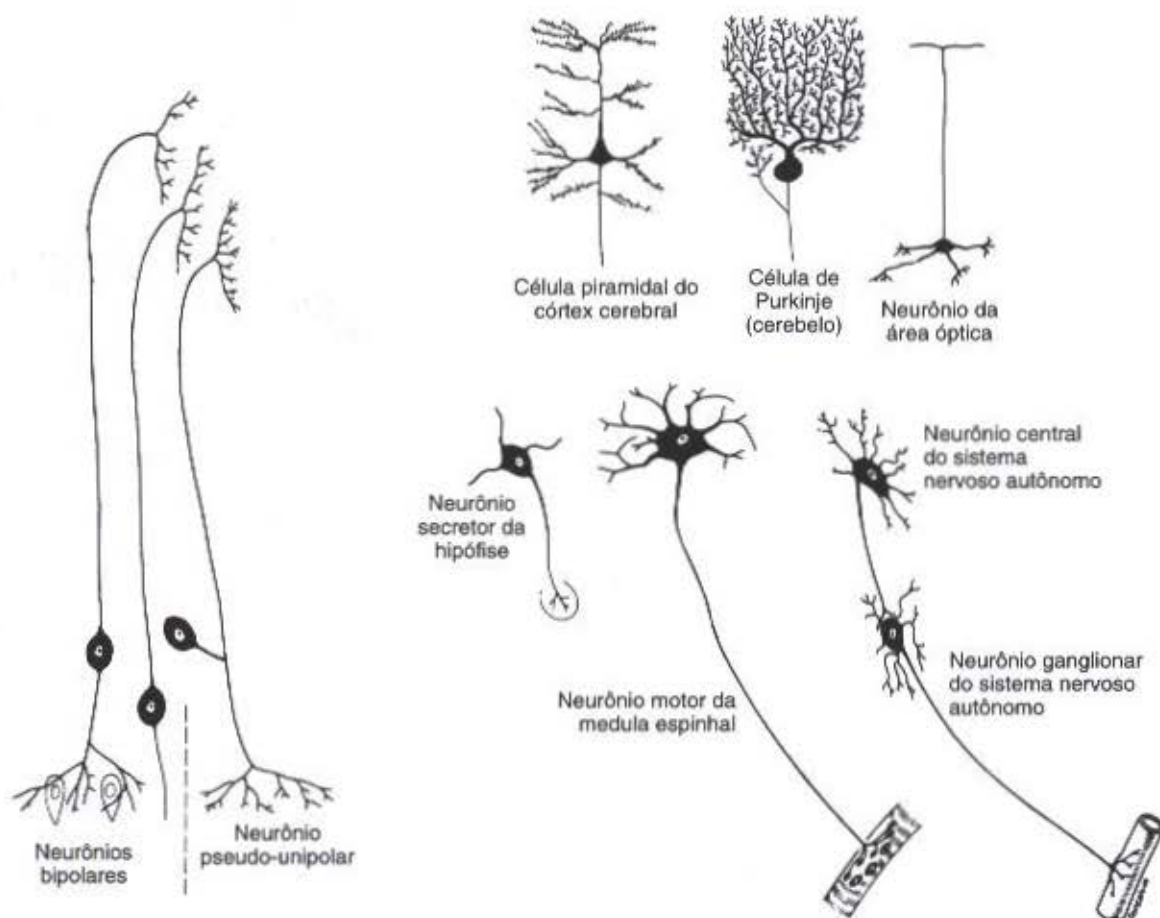



Fig. 9.3 Esquemas de alguns tipos de neurônios. A morfologia dessas células é muito complexa. Todos os neurônios mostrados, exceto os dois neurônios bipolares e o pseudo-unipolar, que não são muito numerosos no tecido nervoso, são neurônios do tipo multipolar.

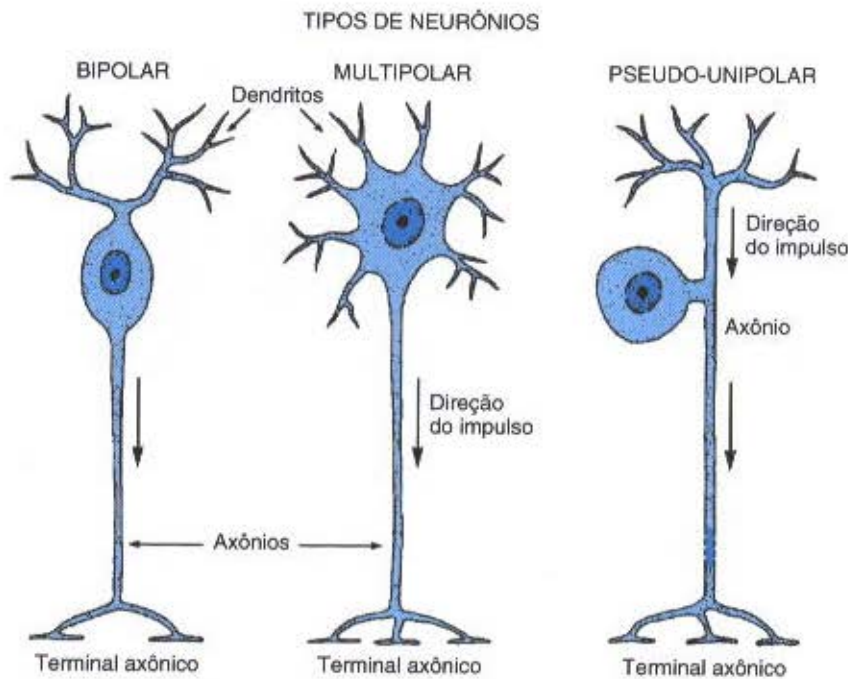



Fig. 9.4 Representação simplificada da morfologia dos três tipos principais de neurônios.

CORPO CELULAR

O **corpo celular** ou **pericário** é a parte do neurônio que contém o núcleo e o citoplasma envolvente do núcleo (Fig. 9.2). É, principalmente, um centro trófico, mas também tem função receptora e integradora de estímulos, recebendo estímulos excitatórios ou inibitórios gerados em outras células nervosas.

Na maioria dos neurônios o **núcleo** é esférico e aparece pouco corado, pois seus cromossomos acham-se muito distendidos, indicando a alta atividade sintética dessas células. Cada núcleo tem em geral apenas um nucléolo, grande e central. Próximo ao nucléolo ou à membrana nuclear observa-se, no sexo feminino, **cromatina sexual**, sob a forma de um grânulo esférico bem distinto. A cromatina sexual é constituída por um cromossomo X que permanece condensado e inativo na intérfase (ver Cap. 3).

O corpo celular dos neurônios (Fig. 9.5) é rico em **retículo endoplasmático rugoso**, que forma agregados de cisternas paralelas, entre as quais ocorrem numerosos polirribossomos livres. Esses conjuntos de cisternas e ribossomos se apresentam ao microscópio óptico como manchas basófilas espalhadas pelo citoplasma, os **corpúsculos de Nissl** (Figs. 9.2 e 9.6).

A quantidade de retículo endoplasmático rugoso varia com o tipo e o estado funcional dos neurônios, sendo mais abundante nos maiores, particularmente nos neurônios motores (Fig. 9.6).

O **aparelho de Golgi** localiza-se exclusivamente no pericário, consistindo em grupos de cisternas localizadas em torno do núcleo (Fig. 9.5).

As **mitocôndrias** existem em quantidade moderada no pericário, mas estão presentes em grande quantidade no terminal axônico.

Os **neurofilamentos** são filamentos intermediários (10 nm de diâmetro), abundantes tanto no pericário como nos prolongamentos. Em certos preparados por impregnação pela prata, esses neurofilamentos se aglutinam e sobre eles ocorre uma deposição de prata metálica, aparecendo assim as **neurofibrilas** visíveis ao microscópio óptico. O citoplasma do pericário e dos prolongamentos também apresenta **microtúbulos** semelhantes aos encontrados em outros tipos celulares.

Em determinados locais os pericários contêm grânulos de melanina, pigmento de significado funcional ainda desconhecido nesse tipo celular. Outro pigmento às vezes encontrado nos corpos dos neurônios é a **lipofuscina** de cor parda, contendo lipídios, que se acumula com o decorrer da idade e consiste em resíduos de material parcialmente digerido pelos lisossomos.

DENDRITOS

A maioria das células nervosas possui numerosos **dendritos**, que aumentam consideravelmente a superfície celular, tornando possível receber e integrar impulsos trazidos por numerosos terminais axônicos de outros neurônios. Calculou-se que até 200.000 terminações de axônios estabelecem contato funcional com os dendritos de uma única célula de Purkinje (Fig. 9.3). Os neurônios que possuem um só dendrito (neurônios bipolares) são pouco freqüentes e localizam-se somente em certas regiões específicas. Ao contrário dos axônios (**fibras nervosas**), que mantêm o diâmetro constante ao longo de seu comprimento, os dendritos tornam-se mais finos à medida que se ramificam, como os galhos de uma árvore (Fig. 9.4).

A composição do citoplasma da base dos dendritos, próximo ao pericário, é semelhante à do corpo celular, porém os dendritos não apresentam aparelho de Golgi. A grande maioria dos impulsos que chegam a um neurônio são recebidos por pequenas projeções dos dendritos, as

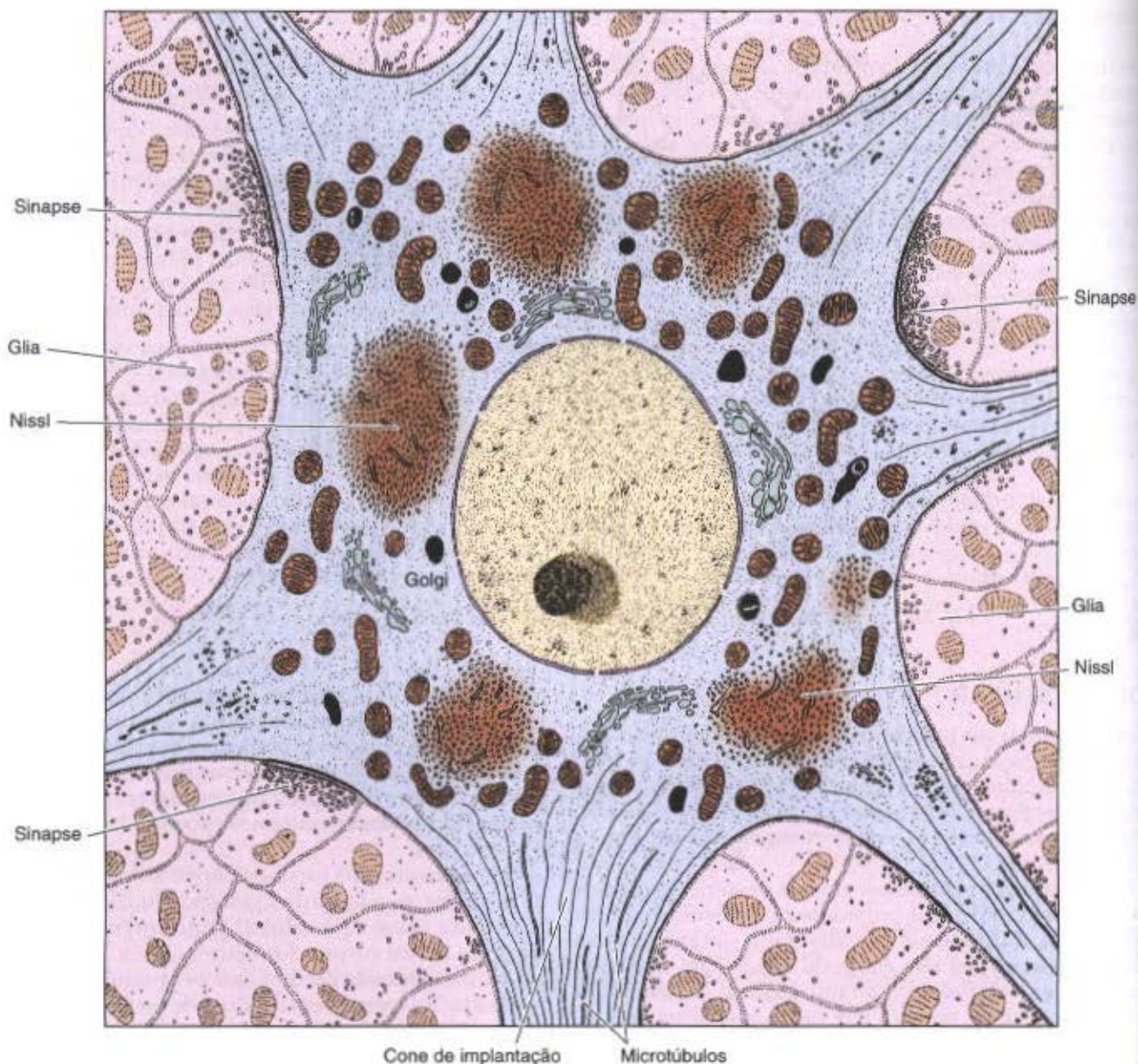



Fig. 9.5 Desenho baseado em micrografias eletrônicas. A superfície do neurônio é completamente coberta por terminações sinápticas de outros neurônios ou por prolongamentos de células da glia. Nas sinapses, a membrana do neurônio é mais espessa, sendo chamada membrana pós-sináptica. O prolongamento do neurônio sem ribossomos (parte inferior da figura) é o cone de implantação do axônio. Os outros prolongamentos da célula são dendritos. Notar a ausência de material extracelular.

espinhas ou **gêmulas**. Essas gêmulas, com 1 a 3 μm de comprimento e menos de 1 μm de diâmetro, geralmente são formadas de uma parte alongada presa ao dendrito e que termina por uma pequena dilatação. Essas gêmulas existem em grande quantidade e desempenham importantes funções. Elas são o primeiro local de processamento dos sinais (impulsos nervosos) que chegam ao neurônio. Esse mecanismo de processamento localiza-se num complexo de diversas proteínas presas à superfície citosólica da membrana pós-sináptica, que é visível ao microscópio eletrônico e recebeu o nome de membrana pós-sináptica, muito antes do descobrimento de suas funções. As gêmulas dendríticas participam da plasticidade dos neurônios relacionada com a adaptação, memória e aprendizado. Essas gêmulas são estruturas dinâmicas, com plasticidade morfológica baseada na proteína actina, um componente do citoesqueleto que está relacionado à formação das sinapses e à sua adaptação funcional, mesmo em adultos.

AXÔNIOS

Cada neurônio possui apenas um único **axônio**, que é um cilindro de comprimento e diâmetro variáveis conforme o tipo de neurônio. Alguns axônios são curtos, mas, na maioria dos casos, o axônio é mais longo do que os dendritos

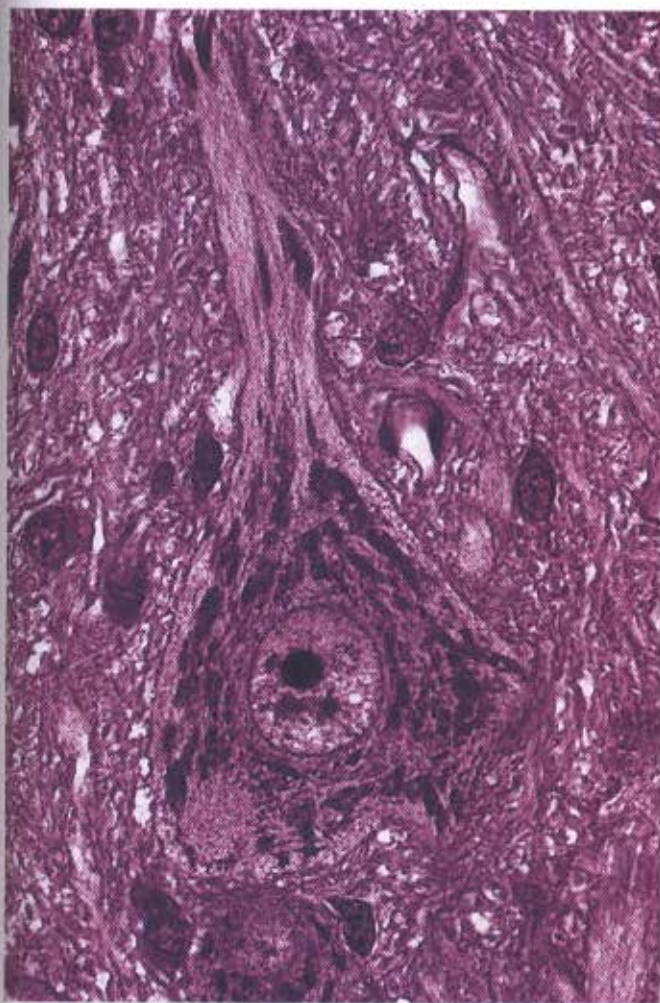



Fig. 9.6 Fotomicrografia de um neurônio motor, uma célula muito grande da medula espinhal, cujo citoplasma apresenta muitos grânulos de Nissl. O prolongamento celular (parte superior) é um dendrito. No centro do corpo celular observa-se o núcleo grande, com um nucléolo esférico, fortemente corado.

da mesma célula. Os axônios das células motoras da medula espinhal que inervam os músculos do pé, por exemplo, têm cerca de 1 m de comprimento.

Geralmente o axônio nasce de uma estrutura piramidal do corpo celular, denominada **cone de implantação** (Fig. 9.5).

Nos neurônios cujos axônios são mielinizados, a parte do axônio entre o cone de implantação e o início da bainha de mielina é denominada **segmento inicial.** Este segmento recebe muitos estímulos, tanto excitatórios como inibitórios, de cujo resultado pode originar-se um potencial de ação cuja propagação é o **impulso nervoso.** O segmento inicial contém vários canais iônicos, importantes para gerar o impulso nervoso. Em toda sua extensão, os axônios têm um diâmetro constante e não se ramificam abundantemente, ao contrário do que ocorre com os dendritos. Os axônios podem dar origem a ramificações em ângulo reto denominadas **colaterais,** que são mais freqüentes no SNC (Fig. 9.2). O citoplasma do axônio ou **axoplasma** apresenta-se muito pobre em organelas. Possui poucas mitocôndrias, cisternas do retículo endoplasmático liso e microtúbulos. Porém os neurofilamentos são freqüentes. A porção final do axônio em geral é muito ramificada e recebe o nome de **telodendro.**

Existe um movimento muito ativo de moléculas e organelas ao longo dos axônios. O centro de produção de proteínas é o pericário, e as moléculas protéicas sintetizadas migram pelos axônios (**fluxo anterógrado**) em diversas velocidades, mas há duas correntes principais: uma rápida (centenas de milímetros por dia) e outra lenta (uns poucos milímetros por dia).

Além do fluxo anterógrado existe também um transporte de substâncias em sentido contrário, isto é, do axônio para o corpo do neurônio. Este fluxo **retrógrado** leva moléculas diversas para serem reutilizadas no corpo celular e leva também material captado por endocitose, incluindo vírus e toxinas. O fluxo retrógrado é utilizado em neurofisiologia para estudar o trajeto das fibras nervosas: injeta-se peroxidase ou outro marcador nas regiões com terminais axônicos e examina-se a distribuição do marcador certo tempo após a injeção.

Microtúbulos e proteínas motoras são responsáveis pelos fluxos axonais. As proteínas motoras prendem vesículas, organelas ou moléculas e "caminham" sobre os microtúbulos. Uma dessas proteínas é a **dineína,** que toma parte no fluxo **retrógrado,** e outra é a **cinesina,** que participa do fluxo **anterógrado.** Ambas são ATPases (rompem uma ligação do ATP, liberando energia).

APLICAÇÃO MÉDICA

O fluxo retrógrado pode levar moléculas e partículas estranhas e prejudiciais para o corpo celular situado no SNC. É por esta via, por exemplo, que o vírus da raiva, depois de penetrar nos nervos, é transportado para o corpo das células nervosas, causando uma encefalite muito grave.

POTENCIAIS DE MEMBRANA

A célula nervosa tem moléculas na membrana que são bombas ou então canais para o transporte de íons para dentro e para fora do citoplasma. O axolema ou membrana plasmática do axônio bombeia Na^+ para fora do axoplasma, mantendo uma concentração de Na^+ que é apenas um décimo da concentração no fluido extracelular. Ao contrário, a concentração de K^+ é mantida muito mais baixa do que no fluido extracelular. Desse modo, existe uma diferença de potencial de −65 mV através da membrana, sendo o interior negativo em relação ao exterior. Este é o **potencial de repouso da membrana.** Quando o neurônio é estimulado, os canais iônicos se abrem e ocorre um rápido influxo do Na^+ extracelular (um íon cuja concentração é muito mais alta no fluido extracelular do que no citoplasma). Esse influxo modifica o potencial de repouso de −65 mV para +30 mV. O interior do axônio se torna positivo em relação ao meio extracelular, originando o **potencial de ação** ou **impulso nervoso.** Todavia, o potencial de +30 mV fecha os canais de Na^+ e a membrana axonal se torna novamente impermeável a este íon.

Nos axônios, em poucos milissegundos a abertura dos canais de K^- modifica essa situação iônica. Devido à alta concentração intracelular de potássio, este íon sai do axônio, por difusão, e o potencial de membrana volta a ser de −65 mV, terminando o potencial de ação. A duração desses eventos é muito curta (cerca de 5 ms) e ocorre apenas numa pequena área da membrana. Porém, o potencial de ação se propaga ao longo do axônio, isto é, as alterações elétricas abrem canais de sódio vizinhos e, em seqüência, abrem-se canais de potássio. Assim, o potencial de membrana se propaga rapidamente ao longo do axônio. Quando o potencial de membrana chega na terminação do axônio, promove a extrusão dos neurotransmissores armazenados, que vão estimular ou inibir outros neurônios ou células não neurais, como as células musculares e as de certas glândulas.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os anestésicos de ação local sobre os axônios são moléculas que se ligam aos canais de sódio, inibindo o transporte desse íon e, conseqüentemente, inibindo também o potencial de ação responsável pelo impulso nervoso. Assim, ficam bloqueados os impulsos que seriam interpretados no cérebro como sensação de dor.

COMUNICAÇÃO SINÁPTICA

A sinapse é responsável pela transmissão unidirecional dos impulsos nervosos. As sinapses são locais de contacto entre os neurônios ou entre neurônios e outras células efetoras, por exemplo, células musculares e glandulares. A função da sinapse é transformar um sinal elétrico (impulso nervoso) do neurônio **pré-sináptico** em um sinal químico que atua sobre a célula **pós-sináptica**. A maioria das sinapses transmite informações por meio da liberação de **neurotransmissores.** Neurotransmissores são substâncias que, quando se combinam com proteínas receptoras, abrem ou fecham canais iônicos ou então desencadeiam uma cascata molecular na célula pós-sináptica que produz segundos mensageiros intracelulares. **Neuromoduladores** são mensageiros químicos que não agem diretamente sobre as sinapses, porém modificam a sensibilidade neuronal aos estímulos sinápticos excitatórios ou inibitórios. Alguns neuromoduladores são neuropeptídios ou esteróides produzidos no tecido nervoso, outros são esteróides circulantes no sangue. A sinapse se constitui por um terminal axônico (**terminal pré-sináptico**) que traz o sinal; uma região na superfície da outra célula, onde se gera um novo sinal (**terminal pós-sináptico**); e um espaço muito delgado entre os dois terminais, a **fenda pós-sináptica** (Fig. 9.7). A sinapse de um axônio com o corpo celular chama-se **axo-somática**, a sinapse com um dendrito chama-se **axo-den-**

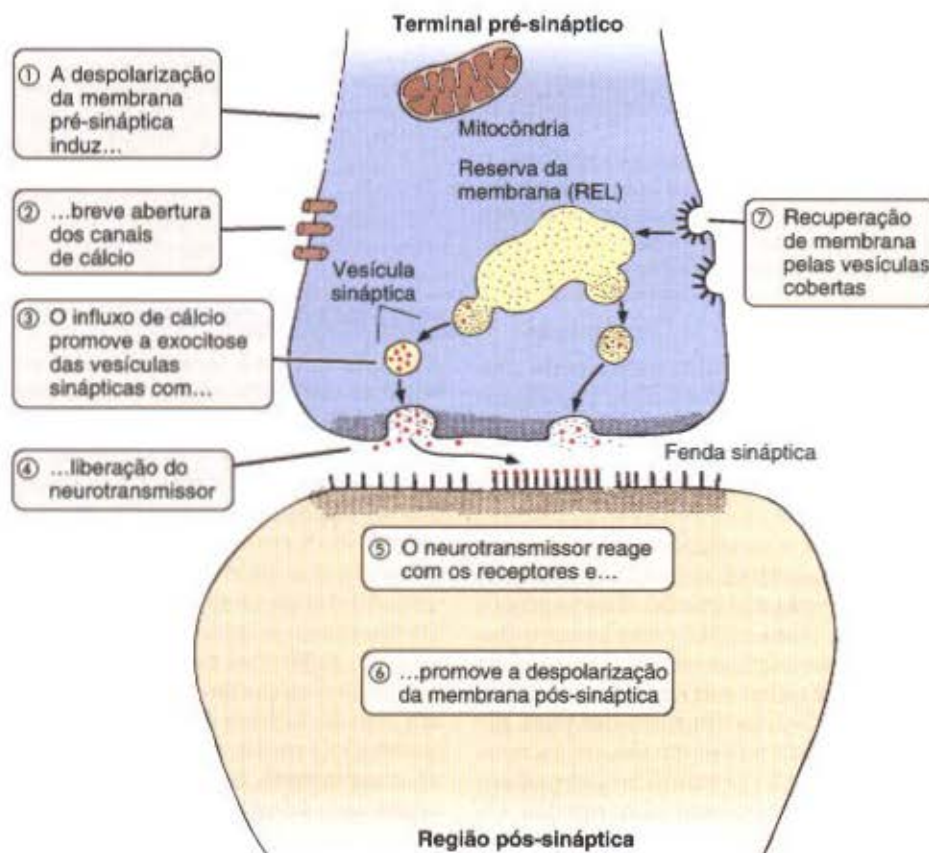



Fig. 9.7 Principais aspectos funcionais das duas partes da sinapse: o terminal axônico, pré-sináptico, e a membrana do neurônio pós-sináptico do circuito. Os números indicam a seqüência dos eventos durante a atividade da sinapse. REL, retículo endoplasmático liso.

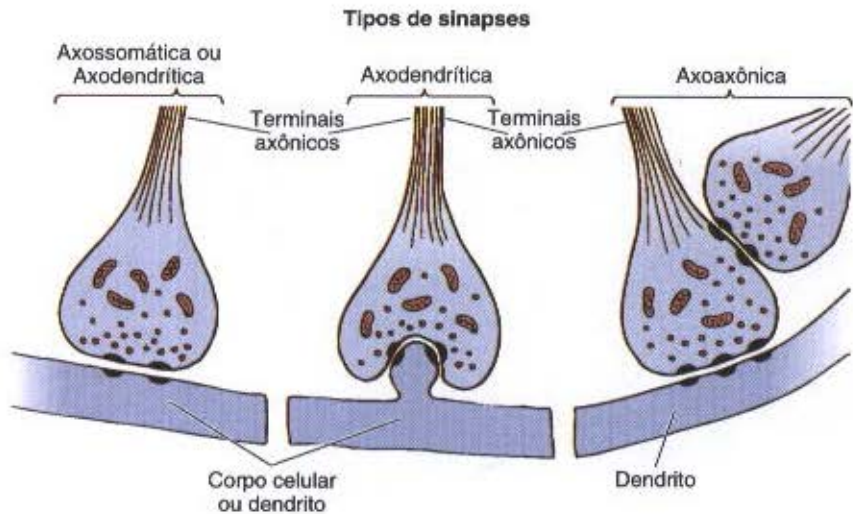



Fig. 9.8 Tipos de sinapses. Os terminais axônicos geralmente transmitem os impulsos nervosos para dendritos ou para corpos celulares de neurônios, porém, embora com menor freqüência, podem estabelecer sinapses com outros axônios. (Redesenhado, com permissão, de Cormack DH: *Essential Histology*. Lippincott, 1993.)

drítica e entre dois axônios chama-se **axo-axônica** (Fig. 9.8). O terminal pré-sináptico contém **vesículas sinápticas** com neurotransmissores e contém também muitas mitocôndrias (Figs. 9.7 e 9.9).

Geralmente, os neurotransmissores são sintetizados no corpo do neurônio e armazenados em vesículas no terminal pré-sináptico, sendo liberados na fenda sináptica por exocitose durante a transmissão do impulso. O excesso de membrana que se forma no terminal pré-sináptico é captado por endocitose para ser reutilizado na formação de novas vesículas sinápticas (Fig. 9.7). Alguns neurotransmissores são sintetizados no compartimento pré-sináptico, com a participação de enzimas e precursores trazidos do corpo do neurônio pelo transporte axonal.

Os primeiros neurotransmissores descobertos foram a acetilcolina e a noradrenalina. A Fig. 9.10 mostra um axônio cujo neurotransmissor é a noradrenalina. A maioria dos neurotransmissores são aminas, aminoácidos ou pequenos peptídios (neuropeptídios). Porém outros tipos de moléculas e até compostos inorgânicos, como o gás óxido nítrico, são utilizados pelos neurônios como neurotransmissores.

Diversos peptídios que atuam como neurotransmissores são usados em outros tecidos, como, por exemplo, hormônios do tubo digestivo. Além disso, os neuropeptídios são importantes no sistema nervoso por participarem da regulação de certas sensações e impulsos emocionais, como prazer, dor, fome e sede (Fig. 9.11).

Além das **sinapses químicas**, nas quais a transmissão do impulso é mediada pela liberação de certas substâncias, existem ainda as **sinapses elétricas**. Nestas, as células nervosas unem-se por junções comunicantes (ver Cap. 4), que possibilitam a passagem de íons de uma célula para a outra, promovendo, assim, uma conexão elétrica e a transmissão de impulsos. As sinapses elétricas são raras nos mamíferos, sendo mais encontradas nos vertebrados inferiores e nos invertebrados.

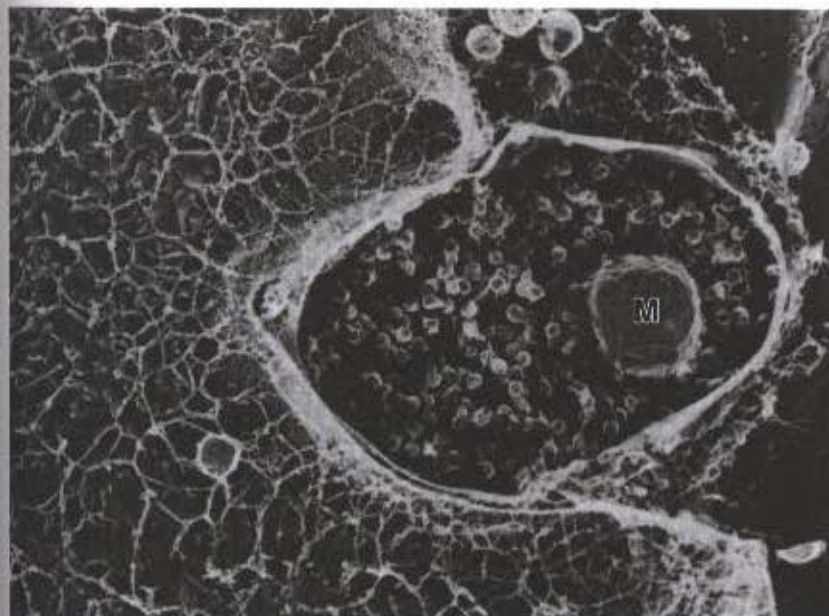



Fig. 9.9 Micrografia eletrônica de sinapse preparada pela técnica de criofratura. Aparece um terminal axônico mostrando numerosas vesículas sinápticas e uma mitocôndria (M). 25.000×. (Reproduzido com permissão de Heuser JE, Salpeter SR: Organization of acethylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated Torpedo postsynaptic membrane. *J Cell Biol* **82**:150, 1979.)

Fig. 9.10 Terminal de fibra pós-ganglionar adrenérgica da glândula pineal. Muitas vesículas sinápticas, de aproximadamente 50 nm, têm um grânulo elétron-denso. Estas vesículas contêm noradrenalina. 57.000×. (Cortesia de A. Machado.)

Seqüência das Etapas Durante a Transmissão nas Sinapses Químicas

As alterações que ocorrem durante a transmissão do impulso nas sinapses químicas estão ilustradas na Fig. 9.7.

A despolarização que se propaga ao longo da membrana celular abre canais de cálcio na região pré-sináptica, promovendo o influxo de cálcio que dispara a exocitose das vesículas sinápticas. Os neurotransmissores liberados por exocitose reagem com os receptores da membrana pós-sináptica, provocando a **despolarização** da membrana pós-sináptica. Estas sinapses são **excitatórias**, porque causam impulsos na membrana pós-sináptica. Em outras sinapses, a interação do neurotransmissor com os receptores provoca uma **hiperpolarização**, sem transmissão do impulso nervoso. Estas sinapses são chamadas **inibitórias**. Assim, as sinapses podem excitar ou inibir a transmissão do impulso, regulando a atividade neural (Fig. 9.12).

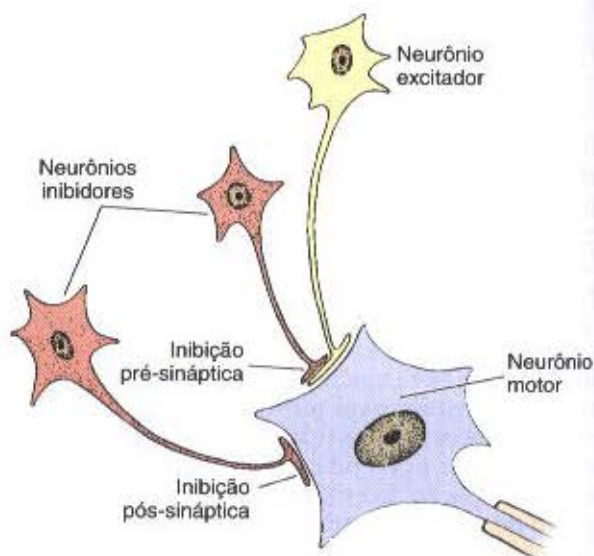



Fig. 9.12 Exemplos de sinapses excitatórias e inibitórias num neurônio motor. (Redesenhado, com permissão, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. Appleton & Lange, 1991.)

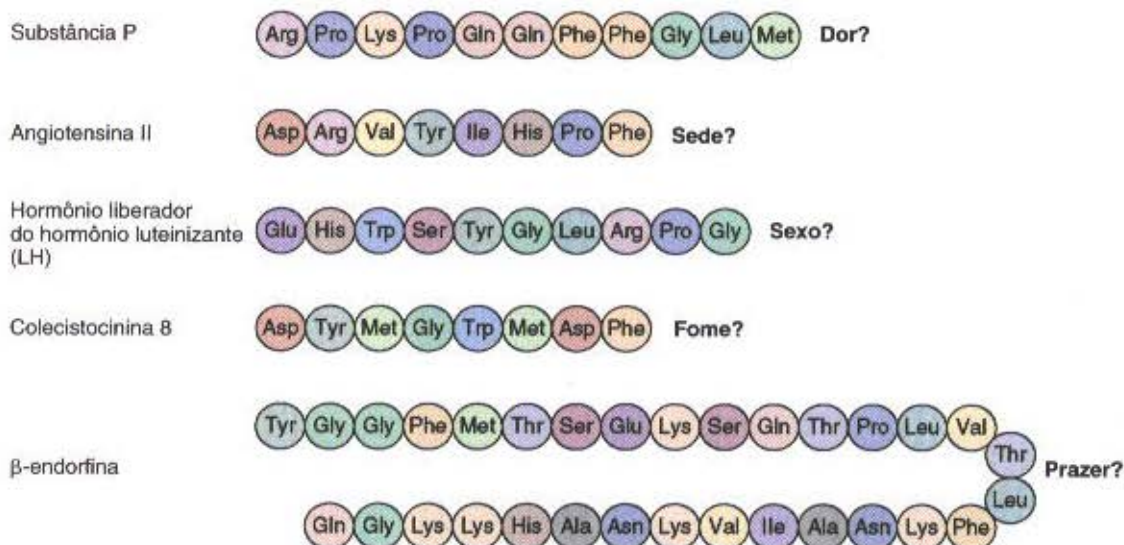



Fig. 9.11 Seqüência dos aminoácidos em alguns neuropeptídios e as sensações e impulsos dos quais eles provavelmente participam. (Reproduzido com permissão de Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 2nd ed. Garland Press, 1993.)

Uma vez usados, os neurotransmissores são removidos rapidamente por degradação enzimática, difusão ou endocitose, por intermédio de receptores específicos localizados na membrana pré-sináptica.

AS CÉLULAS DA GLIA E A ATIVIDADE NEURONAL

Sob a designação geral de neuroglia ou glia, incluem-se vários tipos celulares presentes no sistema nervoso central ao lado dos neurônios.

Nas lâminas coradas pela HE as células da glia não se destacam bem, aparecendo apenas os seus núcleos, espalhados entre os núcleos de dimensões maiores dos neurônios. Para o estudo da morfologia das células da neuroglia usam-se métodos especiais de impregnação pela prata ou pelo ouro.

Calcula-se que haja no sistema nervoso central 10 células da glia para cada neurônio, mas, em virtude do menor tamanho das células da neuroglia, elas ocupam aproximadamente a metade do volume do tecido. O tecido nervoso tem apenas uma quantidade mínima de material extracelular, e as células da glia fornecem um microambiente adequado para os neurônios e desempenham ainda outras funções.

Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos (Figs. 9.13 e 9.14) produzem as bainhas de mielina que servem de isolantes elétricos para os neurônios do sistema nervoso central. Os oligodendrócitos têm prolongamentos que se enrolam em volta dos axônios, produzindo a bainha de mielina, como mostra a Fig. 9.15.

Células de Schwann

As células de Schwann têm a mesma função dos oligodendrócitos, porém se localizam em volta dos axônios do sistema nervoso periférico. Cada célula de Schwann forma mielina em torno de um segmento de um único axônio. Ao contrário, os oligodendrócitos têm prolongamentos, por intermédio dos quais envolvem diversos axônios. A Fig. 9.27 mostra como a membrana da célula de Schwann se enrola em volta do axônio.

Astrócitos

Os astrócitos são células de forma estrelada com múltiplos processos irradiando do corpo celular. Essas células apresentam feixes de filamentos intermediários constituídos pela proteína fibrilar ácida da glia, que reforçam a estrutura celular. Os astrócitos ligam os neurônios aos capilares sanguíneos e à pia-máter (uma delgada camada de tecido conjuntivo que reveste o sistema nervoso central). Os astrócitos com prolongamentos menos numerosos e mais longos são chamados **astrócitos fibrosos** e se localizam na substância branca; os **astrócitos protoplasmáticos**, encontrados na substância cinzenta, apresentam maior número de prolongamentos que são curtos e muito ramificados (Figs. 9.13, 9.14 e 9.16). Dentre as células da glia, os astrócitos são as mais numerosas e de maior diversidade funcional.

Além da função de sustentação, os astrócitos participam do controle da composição iônica e molecular do ambiente extracelular dos neurônios. Alguns astrócitos apresentam prolongamentos, chamados **pés vasculares**, que se expandem sobre os capilares sanguíneos. Admite-se que esses prolongamentos transferem moléculas e íons do sangue para os neurônios. Prolongamentos com dilatações semelhantes aos pés vasculares são encontrados também na superfície do sistema nervoso central, formando uma camada contínua.

Fig. 9.13 Desenhos de células da neuroglia, baseados em cortes preparados por impregnações metálicas. Observar que apenas os astrócitos apresentam pés vasculares, em volta de capilar sanguíneo.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os espaços deixados pelos neurônios do sistema nervoso central mortos por doenças ou acidentes são preenchidos pela proliferação (hiperplasia) e pela hipertrofia (aumento de volume) dos astrócitos, um processo denominado **gliose**.

Os astrócitos também participam da regulação de diversas atividades dos neurônios. Estudos *in vitro* mostraram

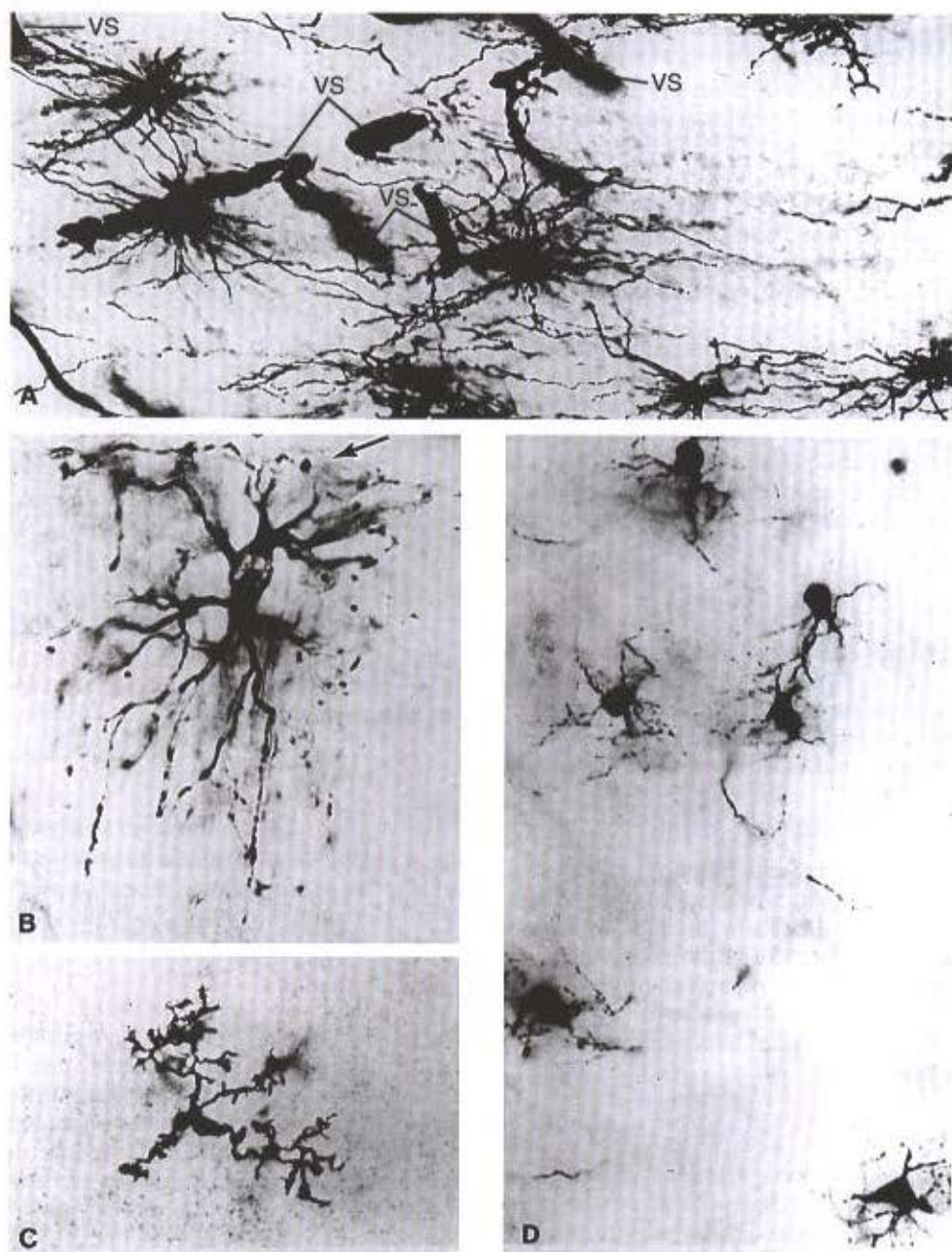



Fig. 9.14 Fotomicrografias de preparados realizados com o método de impregnação metálica de Golgi, mostrando células da neuroglia do córtex cerebral. **A:** Astrócitos fibrosos, com prolongamentos em torno de vasos sanguíneos (VS). 1.000×. **B:** Astrócitos protoplasmáticos próximos à superfície do cérebro (seta). 1.900×. **C:** Célula da microglia. 1.700×. **D:** Oligodendrócitos. 1.900×. (Reproduzido, com permissão, de Jones E, Cowan WM: The nervous tissue. In: *Histology. Cell and Tissue Biology*, 5th ed. Weiss L (editor), Elsevier, 1983.)

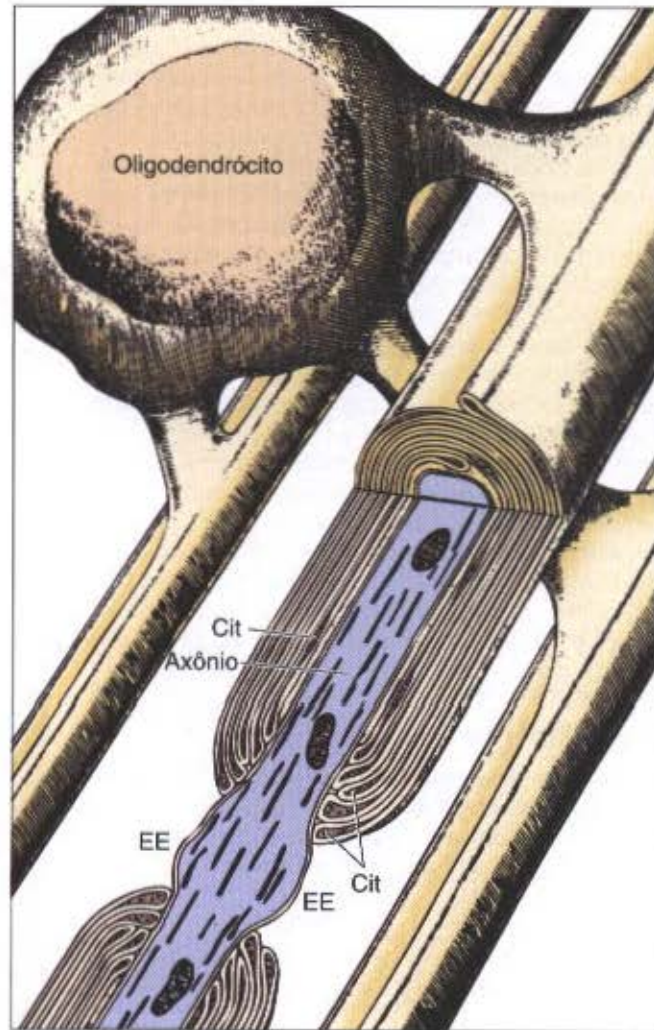



Fig. 9.15 Bainha de mielina do sistema nervoso central. Um único oligodendrócito, por seus prolongamentos, forma bainhas de mielina para diversas fibras nervosas. O nódulo de Ranvier, no sistema nervoso central, pode ser recoberto por prolongamentos de outras células da neuroglia ou ficar exposto ao meio extracelular. Na parte superior esquerda da figura aparece uma vista da superfície externa do oligodendrócito. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Bunge et al: *J Biophys Biochem Cytol* **10**:67, 1961.) Cit, citoplasma do oligodendrócito; EE, espaço extracelular.

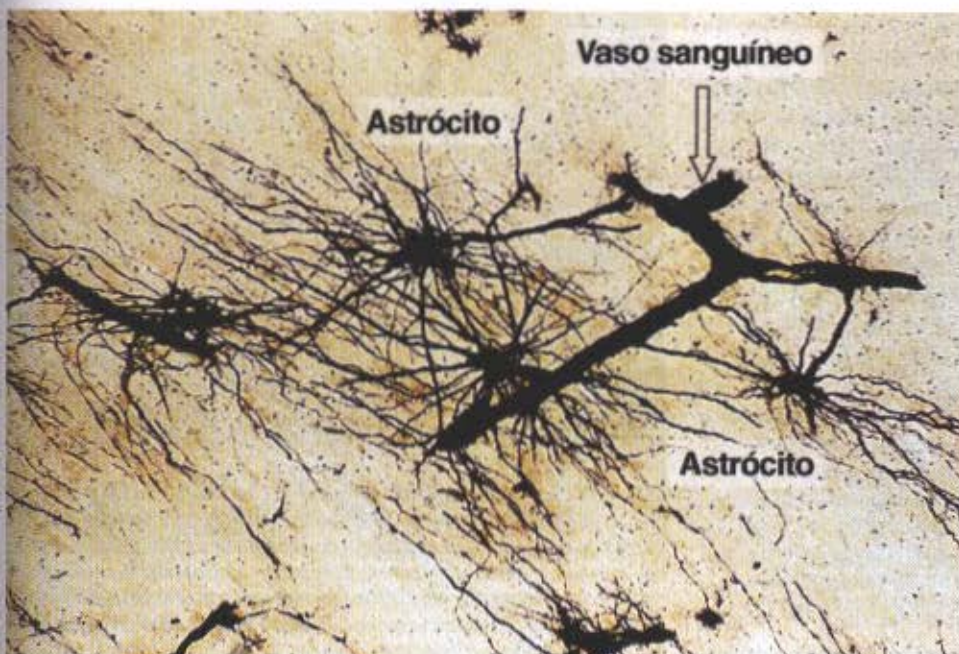



Fig. 9.16 Corte de cérebro impregnado pela prata (método de Del Rio Hortega), mostrando astrócitos fibrosos com seus prolongamentos terminando na superfície externa de vasos sanguíneos. Aumento médio.

que os astrócitos têm receptores para noradrenalina, aminoácidos (como o ácido gama-amino-butírico — GABA), hormônio natriurético, angiotensina II, endotelinas e outras moléculas. A presença de tantos receptores sugere que os astrócitos respondem a diversos sinais químicos.

Os astrócitos podem influenciar a atividade e a sobrevivência dos neurônios, graças à sua capacidade de controlar os constituintes do meio extracelular, absorver excessos localizados de neurotransmissores e sintetizar moléculas neuroativas, como peptídios da família do angiotensinogênio e encefalinas (precursores de opióides). Existem evidências experimentais de que os astrócitos transportam compostos ricos em energia do sangue para os neurônios e metabolizam glicose até o estado de lactato, que é passado para os neurônios.

Finalmente, os astrócitos se comunicam uns com os outros por meio de junções comunicantes formando uma rede por onde informações podem transitar de um local para outro, atingindo grandes distâncias dentro do sistema nervoso central. Por exemplo, por essa rede e pela produção de citocinas, os astrócitos podem interagir com oligodendrócitos e influenciar a renovação da mielina, tanto em condições normais como em condições patológicas.

Células Ependimárias

As células ependimárias são células epiteliais colunares que revestem os ventrículos do cérebro e o canal central da medula espinhal. Em alguns locais as células ependimárias são ciliadas, o que facilita a movimentação do líquido cefalorraquidiano.

Microglia

As células da microglia são pequenas e alongadas, com prolongamentos curtos e irregulares (Figs. 9.13 e 9.14). Essas células podem ser identificadas nas lâminas histológicas coradas pela hematoxilina-eosina porque seus núcleos são escuros e alongados, contrastando com os núcleos esféricos das outras células da glia. As células da microglia são fagocitárias e derivam de precursores trazidos da medula óssea pelo sangue, representando o sistema mononuclear fagocitário no sistema nervoso central. Elas participam da inflamação e da reparação do sistema nervoso central. Quando ativadas, as células da microglia retraem seus prolongamentos, assumem a forma dos macrófagos e tornam-se fagocitárias e apresentadoras de antígenos (ver Cap. 14). A microglia secreta diversas citocinas reguladoras do processo imunitário e remove os restos celulares que surgem nas lesões do sistema nervoso central.

APLICAÇÃO MÉDICA

Na doença esclerose múltipla as bainhas de mielina são destruídas por mecanismo ainda não completamente esclarecido, causando diversos distúrbios neurológicos. Nessa doença, os restos de mielina são removidos pela microglia, cujas células se tornam morfologicamente semelhantes aos macrófagos. Os restos de mielina fagocitados por essas células são digeridos pelas enzimas dos lisossomos.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central é constituído pelo **cérebro, cerebelo e medula espinhal**. Como não contém um estroma de tecido conjuntivo, o sistema nervoso central tem a consistência de uma massa mole.

Quando cortados, o cérebro, o cerebelo e a medula espinhal mostram regiões brancas (**substância branca**) e regiões acinzentadas (**substância cinzenta**). A distribuição da mielina é responsável por essa diferença de cor, que é visível a fresco. Os principais constituintes da substância branca são axônios mielinizados (Fig. 9.17), oligodendrócitos produtores de mielina. Ela possui também outras células da glia. A substância branca não contém corpos de neurônios.

A substância cinzenta é formada por corpos de neurônios, dendritos, a porção inicial não mielinizada dos axônios e células da glia. Na substância cinzenta têm lugar as

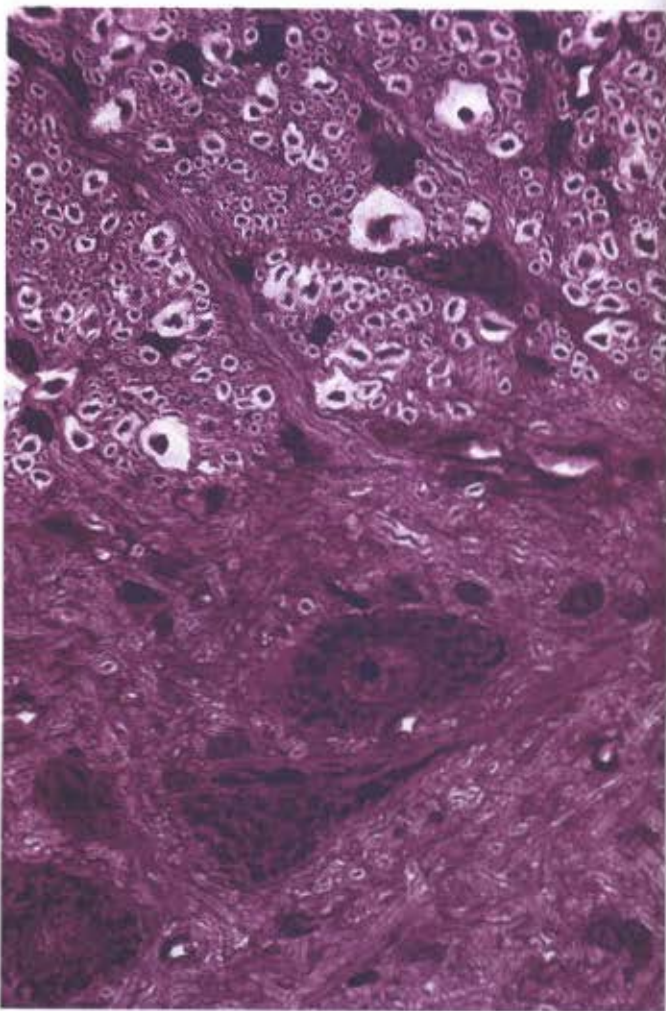



Fig. 9.17 Corte transversal da medula espinhal na transição entre a substância cinzenta (abaixo) e a substância branca (acima). Notar os corpos de neurônios e prolongamentos celulares numerosos na substância cinzenta, enquanto a substância branca consiste principalmente em fibras nervosas cuja mielina foi parcialmente dissolvida pelo processo histológico. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

sinapses do sistema nervoso central. A substância cinzenta predomina na superfície do cérebro e do cerebelo, constituindo o **córtex cerebral** e o **córtex cerebelar** (Figs. 9.18 a 9.20), enquanto a substância branca predomina nas partes mais centrais. Na substância branca encontram-se acúmulos de neurônios, formando ilhas de substância cinzenta, denominadas **núcleos**.

No córtex cerebral a substância cinzenta está organizada em seis camadas diferenciadas pela forma e tamanho dos neurônios. Os neurônios de certas regiões do córtex cerebral recebem e processam impulsos **aferentes** (sensoriais), e em outras regiões neurônios **eferentes** (motores) geram impulsos que vão controlar os movimentos voluntários. Assim, as células do córtex cerebral integram as informações sensoriais e iniciam as respostas voluntárias.

O **córtex cerebelar** tem três camadas (Figs. 9.19 e 9.20): a camada molecular, a mais externa; uma camada central com as grandes células de Purkinje; e a camada granulosa, que é a mais interna. As células de Purkinje são muito grandes, bem visíveis, e seus dendritos são muito desenvolvidos, assumindo o aspecto de um leque (Fig. 9.3). Esses dendritos ocupam a maior parte da camada molecular. Por esse motivo, as células da camada molecular são muito esparsas. A camada granulosa é formada por neurônios muito pequenos (os menores do organismo) e organizados de modo muito compacto (Fig. 9.19).

Fig. 9.19 Fotomicrografia mostrando as três camadas da substância cinzenta do cerebelo e a substância branca, constituída apenas por fibras nervosas e células da glia. Hematoxilina e eosina. Pequeno aumento.

Fig. 9.18 Corte do córtex cerebral impregnado pela prata, mostrando muitos neurônios de forma piramidal, seus prolongamentos e algumas células da neuroglia. Aumento médio.

Em cortes transversais da medula espinhal, a substância branca se localiza externamente e a cinzenta internamente, com a forma da letra H (Fig. 9.21). O traço horizontal do H apresenta um orifício, corte do canal central da medula, revestido pelas células ependimárias. Esse canal representa a luz do tubo neural embrionário. A substância cinzenta dos traços verticais do H forma os **cornos anteriores**, que contêm neurônios motores (Fig. 9.35) e cujos axônios dão origem às raízes ventrais dos nervos raquidianos. Forma também os **cornos posteriores**, que recebem as fibras dos neurônios situados nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinhais (fibras sensitivas). Os neurônios da medula são multipolares e volumosos, principalmente os neurônios motores dos cornos anteriores (Figs. 9.22 e 9.23).

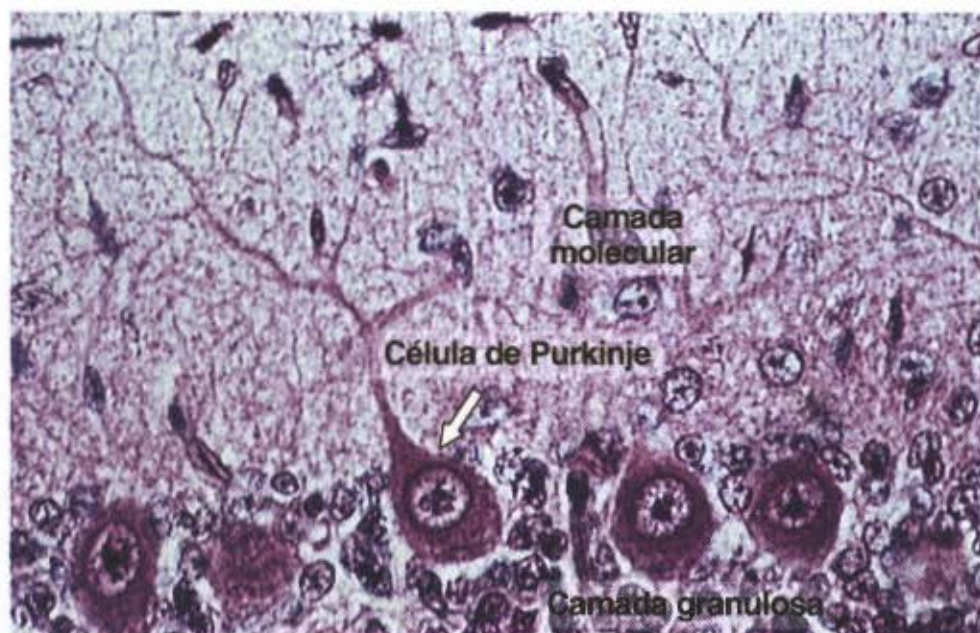



Fig. 9.20 Corte onde aparecem as três camadas do cerebelo. Uma célula de Purkinje mostra parte de sua rica arborização dendrítica. Hematoxilina e eosina. Aumento médio.

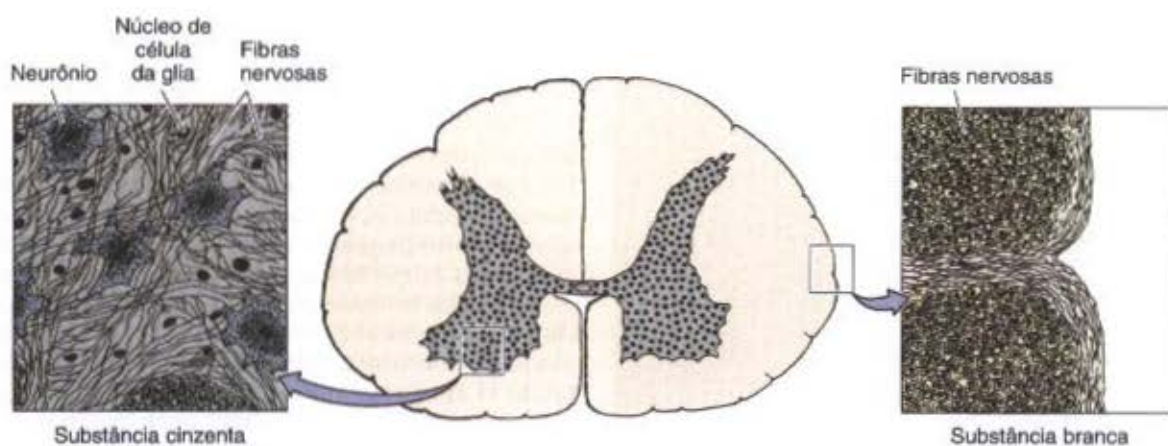



Fig. 9.21 No centro, aparece a medula espinhal observada em corte transversal, com vista desarmada. À **esquerda**, demonstra-se a estrutura da substância cinzenta, e à **direita**, a da substância branca.

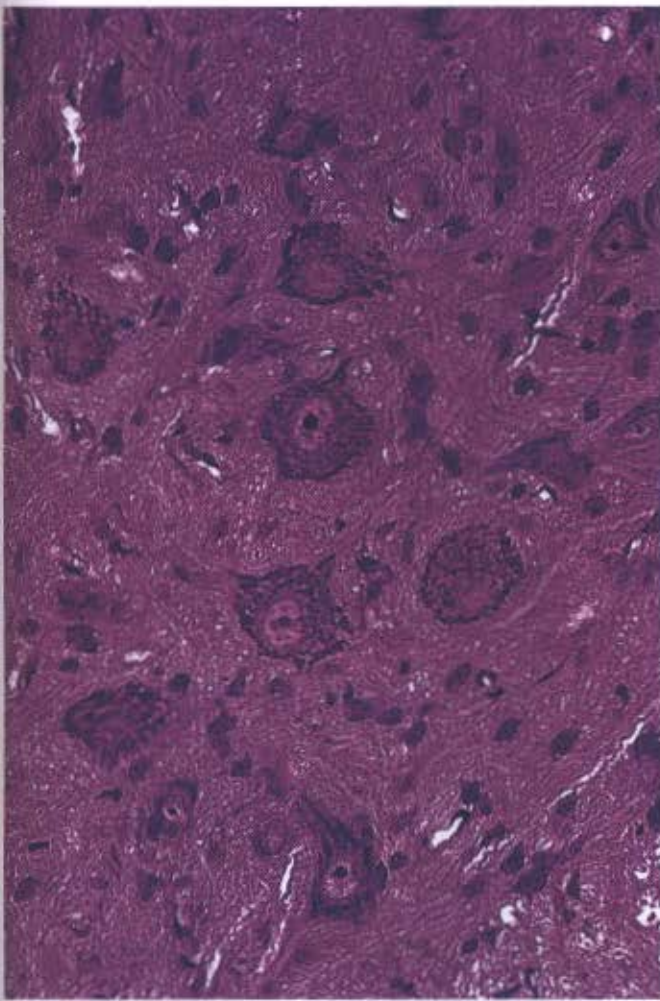



Fig. 9.22 Corte da substância cinzenta da medula espinhal mostrando diversos neurônios motores com o citoplasma basófilo devido à presença de muitos corpúsculos de Nissl. Os nucléolos podem ser vistos em alguns núcleos. Os neurônios estão circundados por prolongamentos neuronais e das células da glia. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

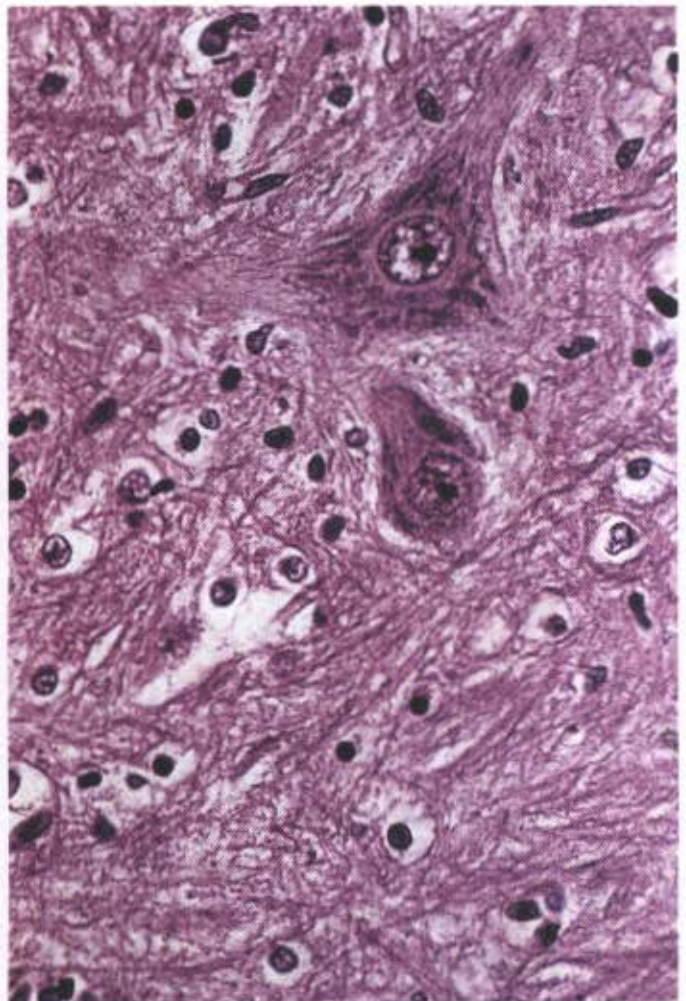



Fig. 9.23 Corte da substância cinzenta da medula espinhal. Observam-se claramente os prolongamentos dos neurônios e das células da glia. Notar que as células da glia (núcleos esféricos e pequenos) são mais numerosas do que os neurônios. Hematoxilina e eosina. Aumento médio.

MENINGES

O sistema nervoso central está contido e protegido na caixa craniana e no canal vertebral, sendo envolvido por membranas de tecido conjuntivo chamadas **meninges** (Fig. 9.24).

As meninges são formadas por três camadas, que, de fora para dentro, são as seguintes: **dura-máter, aracnóide** e **pia-máter** (Fig. 9.24).

A **dura-máter** é a meninge mais externa, constituída por tecido conjuntivo denso, contínuo com o periósteo dos ossos da caixa craniana. A dura-máter, que envolve a medula espinhal, é separada do periósteo das vértebras, formando-se entre os dois o **espaço peridural**. Este espaço contém veias de parede muito delgada, tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo. A parte da dura-máter em contacto com a aracnóide constitui um local de fácil clivagem, onde muitas vezes, em situações patológicas, pode acumular-se sangue externamente à aracnóide, no chamado **espaço subdural**. Este espaço não existe em condições normais.

A superfície interna da dura-máter e, na dura-máter do canal vertebral, também a superfície externa são revestidas por um epitélio simples pavimentoso de origem mesenquimatosa.

A **aracnóide** apresenta duas partes, uma em contacto com a dura-máter e sob a forma de membrana, e outra constituída por traves que ligam a aracnóide com a pia-máter. As cavidades entre as traves conjuntivas formam o **espaço subaracnóideo**, que contém líquido cefalorraquidiano, comunica-se com os ventrículos cerebrais mas não tem comunicação com o espaço **subdural**. O espaço subaracnóideo, cheio de líquido, constitui um colchão hidráulico que protege o sistema nervoso central contra traumatismos. A aracnóide é formada por tecido conjuntivo sem vasos sanguíneos e suas superfícies são todas revestidas pelo mesmo tipo de epitélio simples pavimentoso, de origem mesenquimatosa, que reveste a dura-máter.

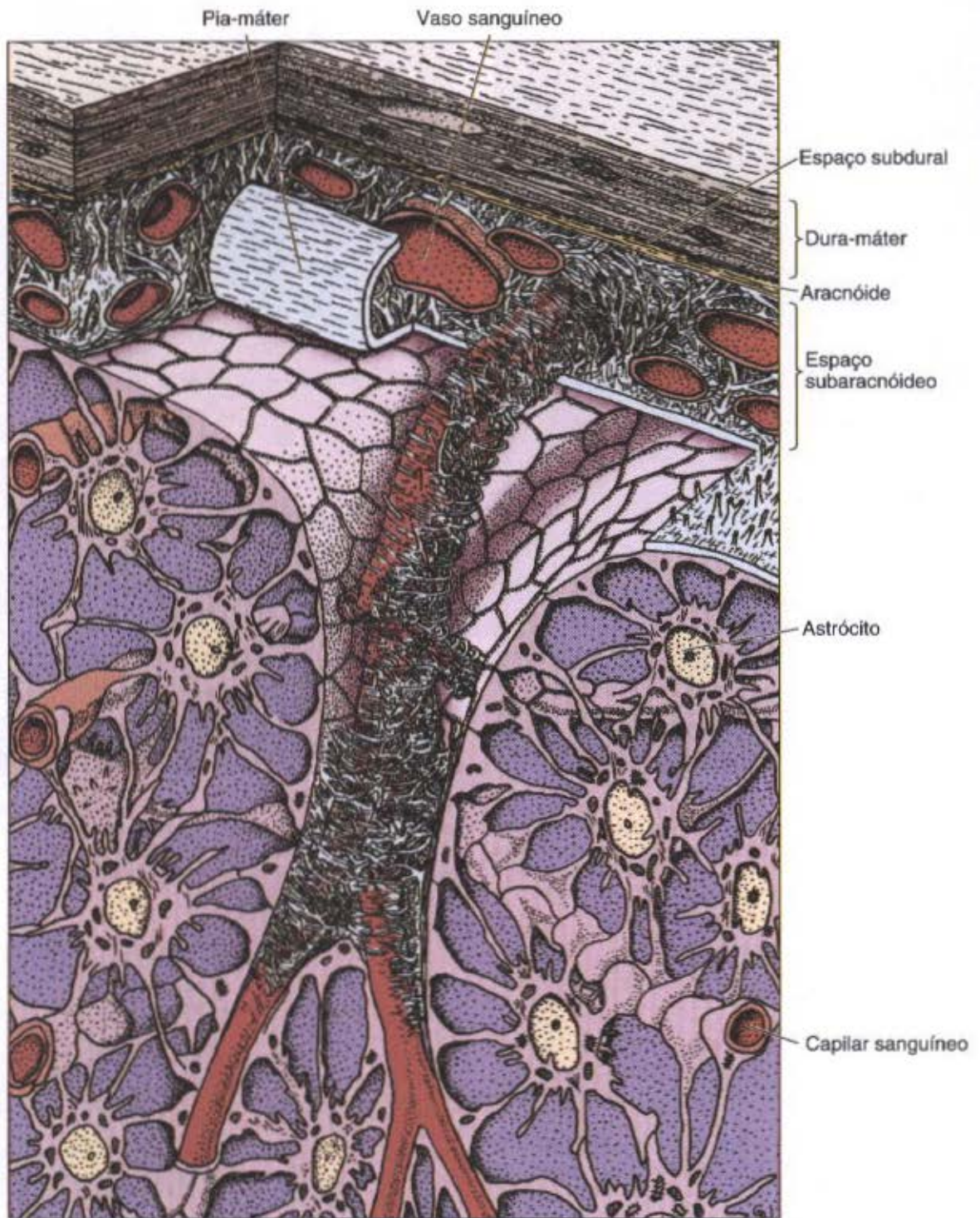



Fig. 9.24 Estrutura das meninges, mostrando a superposição da pia-máter, aracnóide e dura-máter. Os astrócitos formam um arcabouço tridimensional que é ocupado pelos neurônios (não mostrados). Os prolongamentos dos astrócitos formam uma camada contínua envolvendo os vasos sanguíneos, contribuindo para a estruturação da barreira hematoencefálica. (Reproduzido com permissão de Krstic RV: *Microscopic Human Anatomy*. Springer-Verlag, 1991.)

A aracnóide forma, em certos locais, expansões que perfuram a dura-máter e vão fazer saliências em seios venosos, onde terminam como dilatações fechadas: as **vilosidades da aracnóide**.

A função destas vilosidades é transferir líquido cefalorraquidiano para o sangue. O líquido atravessa a parede da vilosidade e a do seio venoso, até chegar ao sangue.

A **pia-máter** é muito vascularizada e aderente ao tecido nervoso, embora não fique em contacto direto com células ou fibras nervosas. Entre a pia-máter e os elementos nervosos situam-se prolongamentos dos astrócitos, que, formando uma camada muito delgada, unem-se firmemente à face interna da pia-máter. A superfície externa da pia-máter é revestida por células achatadas, originadas do mesênquima embrionário.

Os vasos sanguíneos penetram no tecido nervoso por meio de túneis revestidos por pia-máter, os **espaços perivasculares**. A pia-máter desaparece antes que os vasos se transformem em capilares. Os capilares do sistema nervoso central são totalmente envolvidos pelos prolongamentos dos astrócitos.

Barreira Hematoencefálica

É uma barreira funcional que dificulta a passagem de certas substâncias, como alguns antibióticos, agentes químicos e toxinas, do sangue para o tecido nervoso.

A barreira hematoencefálica é devida a uma menor permeabilidade dos capilares sanguíneos do tecido nervoso. Seu principal componente estrutural são as junções oclusivas entre as células endoteliais. Estas células não são fenestradas e mostram raras vesículas de pinocitose. É possível que os prolongamentos dos astrócitos, que envolvem completamente os capilares, também façam parte da barreira hematoencefálica. Além de uma possível participação direta na barreira, há estudos mostrando que as junções oclusivas desses capilares são induzidas pelos prolongamentos dos astrócitos.

PLEXOS CORÓIDES E LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Os plexos coróides são dobras da pia-máter ricas em capilares fenestrados e dilatados, que fazem saliência para o interior dos ventrículos. Formam o teto do terceiro e do quarto ventrículos e parte das paredes dos ventrículos laterais. São constituídos pelo tecido conjuntivo frouxo da pia-máter, revestido por epitélio simples, cúbico ou colunar baixo, cujas células são transportadoras de íons (ver Cap. 4).

A principal função dos plexos coróides é secretar o líquido cefalorraquidiano (LCR), que contém apenas pequena quantidade de sólidos e ocupa as cavidades dos ventrículos, o canal central da medula, o espaço subaracnóideo e os espaços perivasculares. Ele é importante para o metabolismo do sistema nervoso central e o protege contra traumatismos.

No adulto a quantidade de LCR é estimada em 140 ml. Trata-se de um líquido claro, de baixa densidade (1,004 a

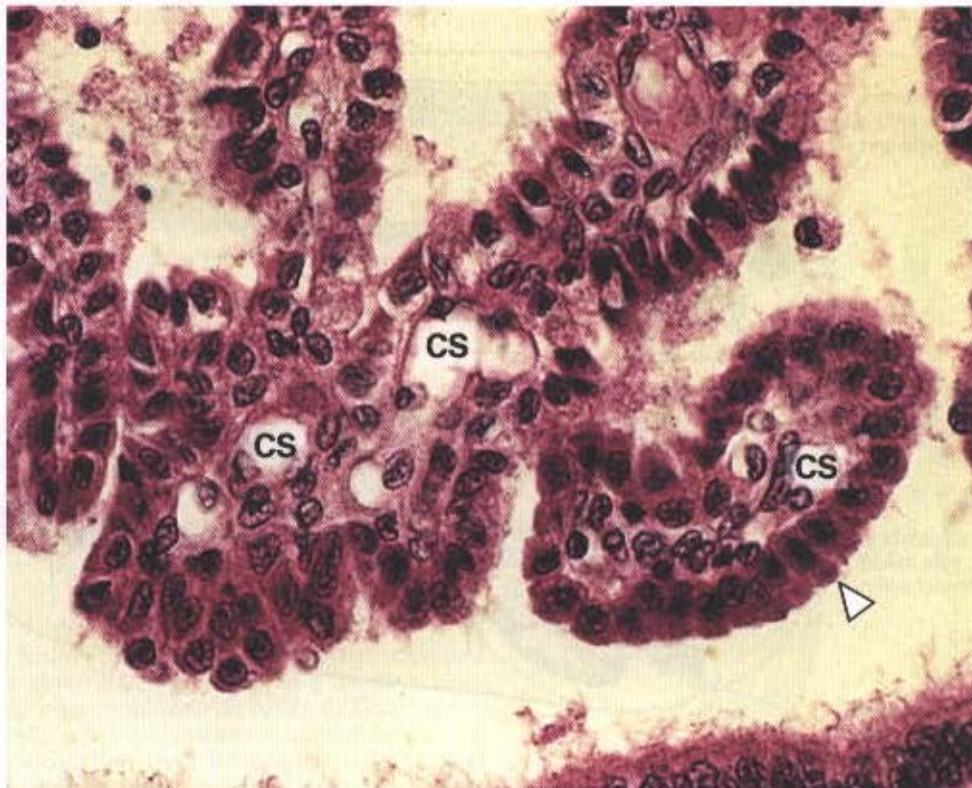



Fig. 9.25 Fotomicrografia de corte do plexo coróide, que é constituído por uma parte central de tecido conjuntivo frouxo com muitos capilares sanguíneos (CS), coberto por epitélio cúbico simples (cabeça de seta). Hematoxilina e eosina. Aumento médio.

1,008). Contém raras células descamadas e dois a cinco linfócitos por mililitro. É produzido de modo contínuo, e isto explica a saída constante de líquido nas lesões cranianas que atingem a aracnóide. O LCR é absorvido pelas vilosidades aracnóides, passando para os seios venosos cerebrais. (No sistema nervoso central não existem vasos linfáticos.)

APLICAÇÃO MÉDICA

A obstrução do fluxo de LCR, qualquer que seja a causa, resulta no distúrbio denominado **hidrocefalia**. Esta situação patológica é caracterizada pela dilatação dos ventrículos do encéfalo produzida pelo acúmulo de LCR. A hidrocefalia pode também ser devida a uma diminuição na absorção de LCR pelas vilosidades aracnóideas ou, mais raramente, a neoplasma (câncer) do plexo coróide que produza excesso de LCR. Os sintomas neurológicos e psíquicos decorrem da compressão do córtex cerebral e de outras estruturas do sistema nervoso central. A hidrocefalia iniciada antes do nascimento ou na criança muito pequena causa afastamento das suturas dos ossos cranianos e aumento progressivo da cabeça, podendo ocorrer convulsões, retardo mental e fraqueza muscular.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Os componentes do sistema nervoso periférico são os **nervos, gânglios** e **terminações nervosas.** Os nervos são feixes de fibras nervosas envolvidas por tecido conjuntivo.

FIBRAS NERVOSAS

As **fibras nervosas** são constituídas por um axônio e suas bainhas envoltórias. Grupos de fibras nervosas formam os feixes ou tratos do SNC e os nervos do SNP.

Todos os axônios do tecido nervoso do adulto são envolvidos por dobras únicas ou múltiplas formadas por uma célula envoltória. Nas fibras periféricas a célula envoltória é a **célula de Schwann**. No SNC as células envoltórias são os **oligodendrócitos.** Axônios de pequeno diâmetro são envolvidos por uma única dobra da célula envoltória, constituindo as **fibras nervosas amielínicas** (Figs. 9.26, 9.28 e 9.29). Nos axônios mais calibrosos a célula envoltória forma uma dobra enrolada em espiral em torno do axônio. Quanto mais calibroso o axônio, maior o número de envoltórios concêntricos provenientes da célula de revestimento. O conjunto desses envoltórios concêntricos é denominado **bainha de mielina** e as fibras são chamadas **fibras nervosas mielínicas** (Figs. 9.27 a 9.29). Tanto nas fibras mielínicas como nas amielínicas as porções de membrana da célula envoltória, que se prendem internamente ao axônio e externamente à superfície da célula envoltória, constituem os **mesaxônios** (interno e externo) (Figs. 9.26 a 9.28).

Fibras Mielínicas

Nas fibras mielínicas do sistema nervoso periférico, a membrana plasmática da célula de Schwann se enrola em volta do axônio (Figs. 9.27, 9.28 e 9.30). Essa membrana enrolada se funde, dando origem à **mielina**, um complexo lipoprotéico branco que é parcialmente removido pelas técnicas histológicas. Assim, a mielina é constituída por diver-

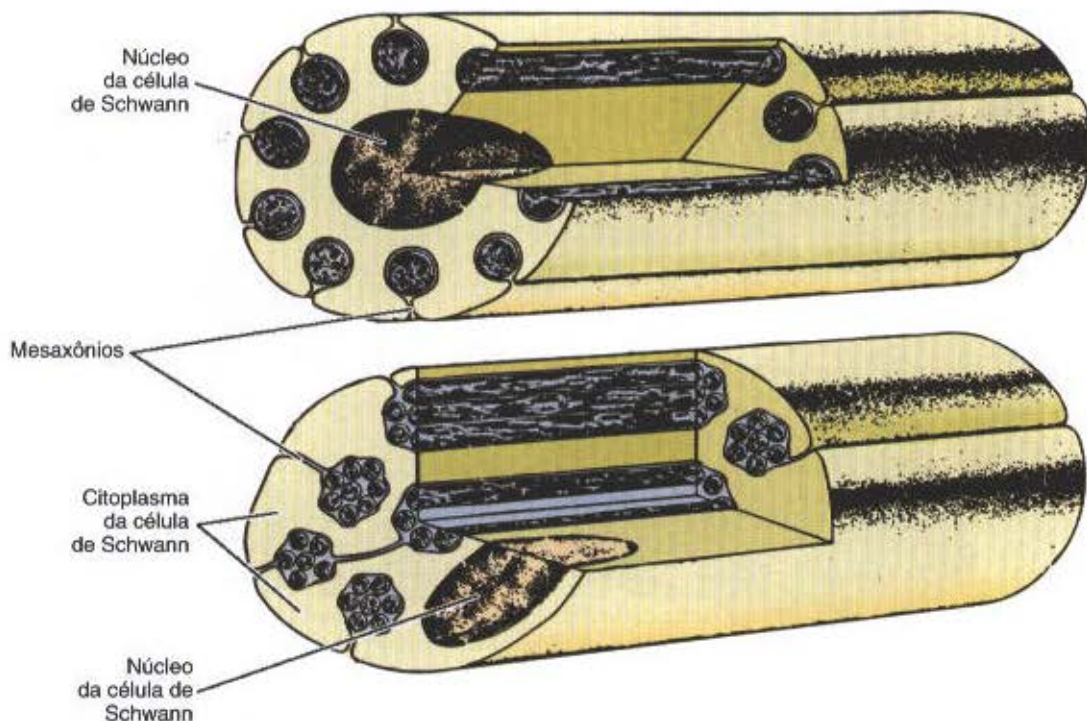



Fig. 9.26 O desenho superior mostra o tipo mais freqüente de fibra amielínica, na qual cada axônio tem seu próprio mesaxônio. Quando os axônios são muito finos (desenho inferior), podem juntar-se num mesmo compartimento de célula de Schwann. Neste caso, há vários axônios para um só mesaxônio.

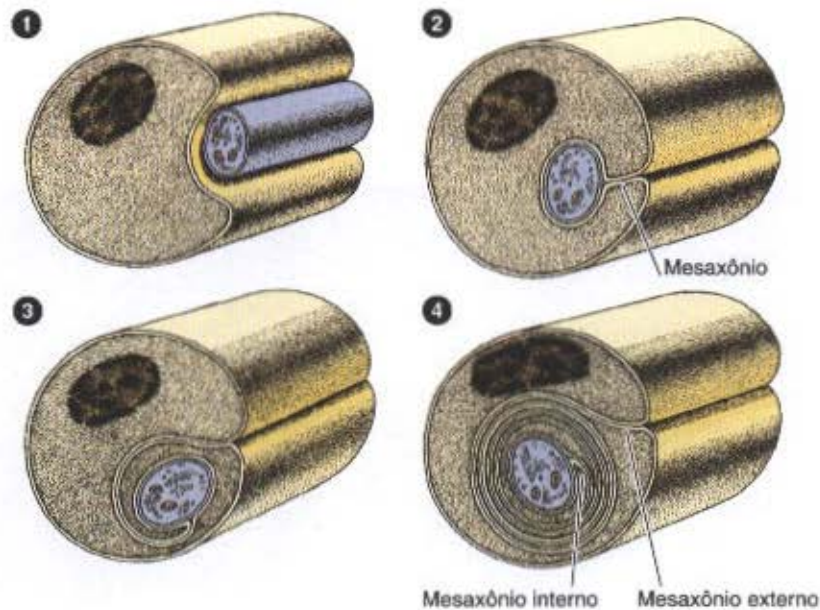



Fig. 9.27 Desenhos de quatro fases sucessivas da formação de mielina pela membrana da célula de Schwann. No primeiro desenho (superior esquerdo), o axônio começa a ser envolvido pelo citoplasma da célula de Schwann. No último (inferior direito), observam-se o mesaxônio interno e o externo.

sas camadas de membrana celular modificada. Essa membrana tem maior proporção de lipídios do que as membranas celulares em geral.

A bainha de mielina se interrompe em intervalos regulares, formando os **nódulos de Ranvier**, que são recobertos por expansões laterais das células de Schwann (Figs. 9.28 e 9.31). O intervalo entre dois nódulos é denominado **internódulo** e é recoberto por uma única célula de Schwann.

A espessura da bainha de mielina varia com o diâmetro do axônio, porém é constante ao longo de um mesmo axônio. Ao microscópio óptico observam-se na mielina fendas em forma de cones, as incisuras de Schmidt-Lantermann (Fig. 9.31), que são áreas onde permaneceu o citoplasma da célula de Schwann durante o processo de enrolamento (Fig. 9.31).

Fibras Amielínicas

Tanto no sistema nervoso central como no periférico nem todos os axônios são recobertos por mielina. As fibras **amielínicas periféricas** são também envolvidas pelas células de Schwann, mas neste caso não ocorre o enrolamento em espiral. Uma única célula de Schwann envolve várias fibras nervosas (Fig. 9.26), cada fibra tendo o seu próprio mesaxônio. Nas fibras amielínicas não existem nódulos de Ranvier, pois nelas as células de Schwann formam uma bainha contínua.

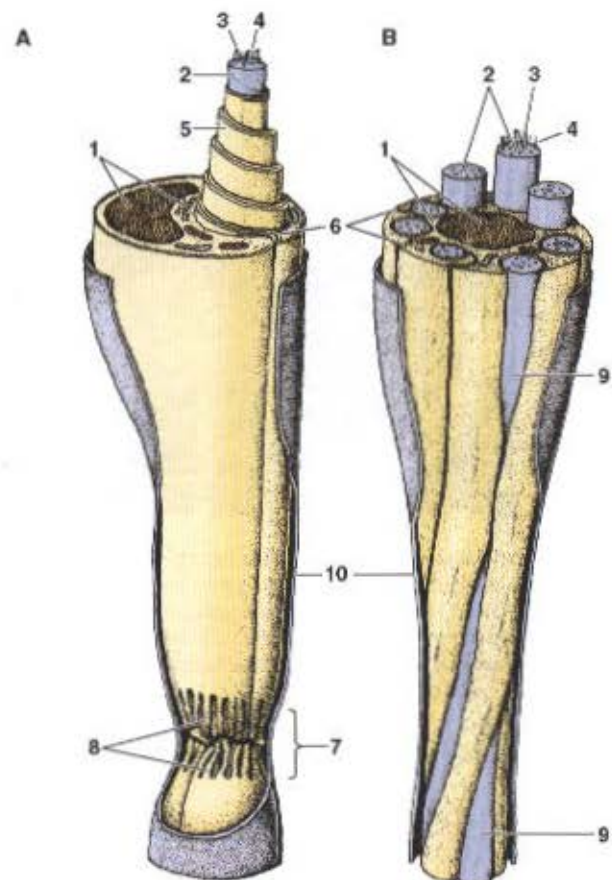



Fig. 9.28 Desenhos tridimensionais esquemáticos mostrando a ultra-estrutura de uma fibra mielínica (**A**) e de uma fibra amielínica (**B**). 1, núcleo e citoplasma de célula de Schwann; 2, axônio; 3, microtúbulo; 4, neurofilamento; 5, bainha de mielina; 6, mesaxônio; 7, nódulo de Ranvier; 8, interdigitação dos processos das células de Schwann no nódulo de Ranvier; 9, vista lateral de um axônio amielínico; 10, lâmina basal. (Ligeiramente modificado e reproduzido com permissão de Krstic RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

Fig. 9.29 Micrografias eletrônicas de um nervo com fibras mielínicas (M) e amielínicas (A). A micrografia menor, no canto inferior esquerdo, é um axônio mielínico cortado transversalmente e muito ampliado. Notar os filamentos intermediários (neurofilamentos) e os microtúbulos. O núcleo que aparece próximo ao centro da figura é de uma célula de Schwann. O núcleo alongado da direita (P) é de uma célula do perineuro. As setas indicam o citoplasma de células do perineuro e próximo à seta mais inferior aparece uma junção entre células perineurais. Observar também as fibras reticulares do endoneuro (FR). Aumento da micrografia maior: 30.000×. Aumento da micrografia menor: 60.000×.

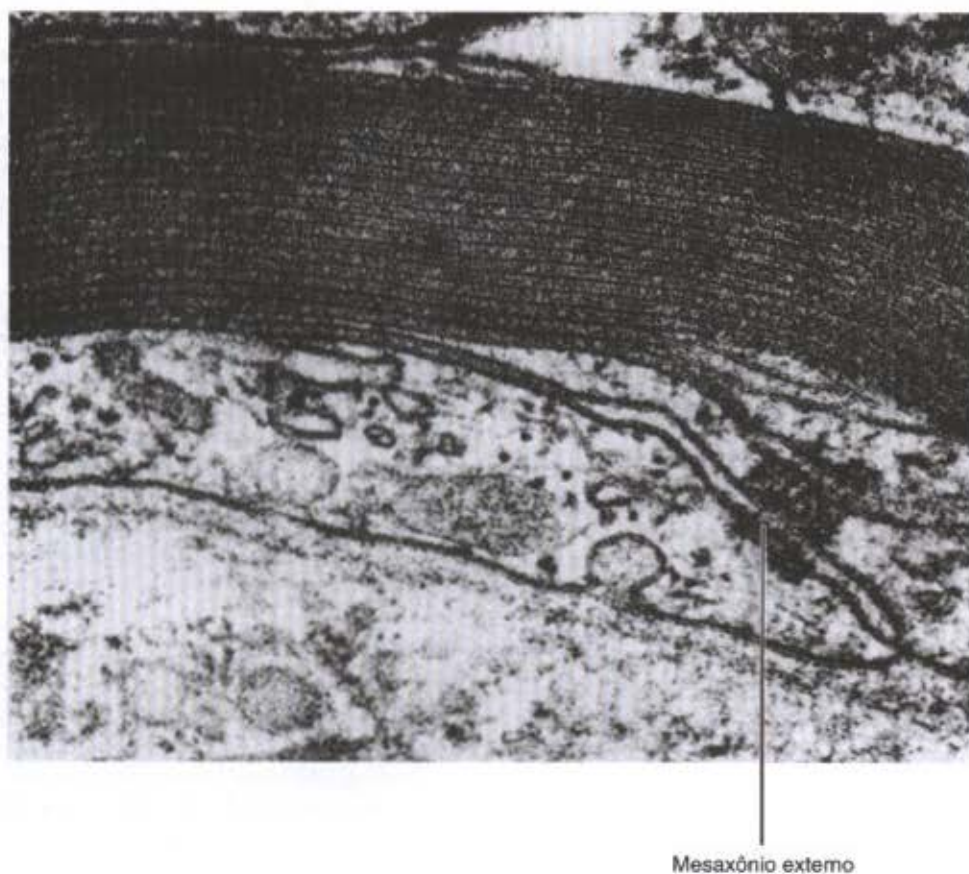
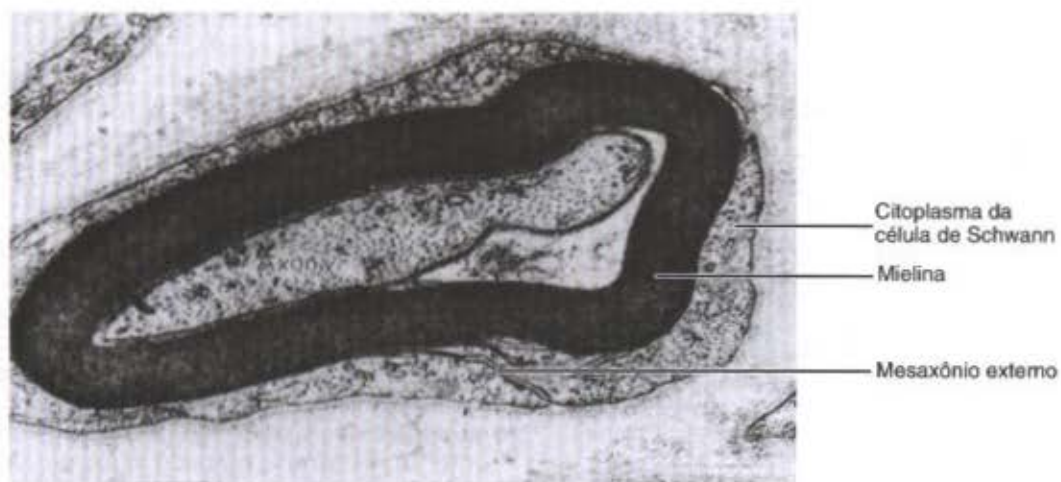



Fig. 9.30 Micrografias eletrônicas de fibras mielínicas. Micrografia superior, aumento de 20.000×. Micrografia inferior, aumento de 80.000×.

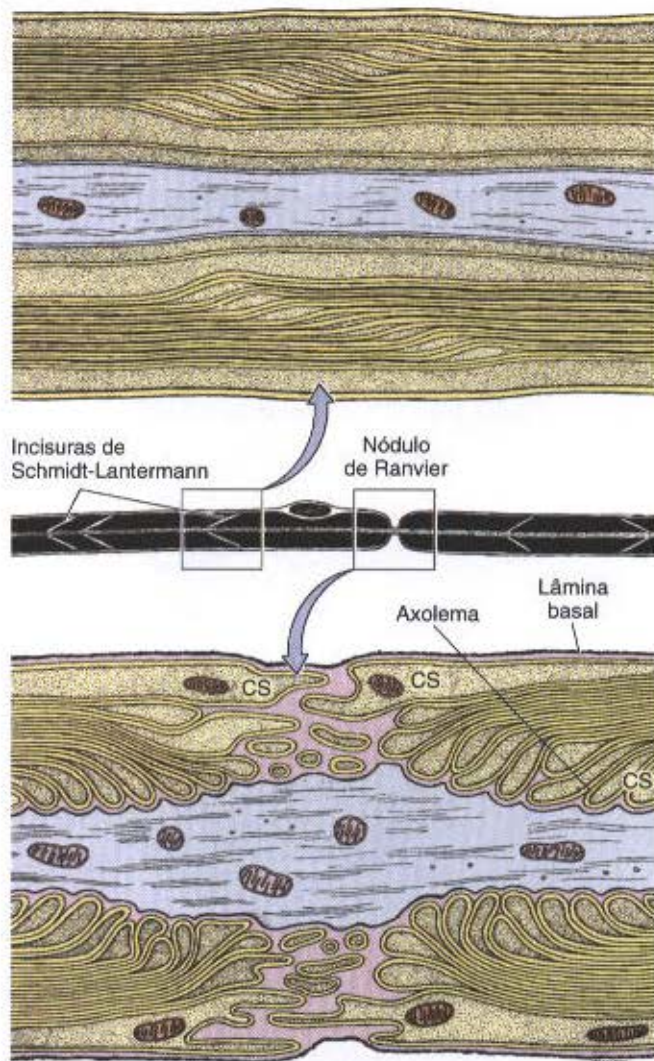



Fig. 9.31 O desenho do centro representa uma fibra nervosa periférica vista ao microscópio óptico. A parte central pontilhada é o axônio que está envolvido pela mielina (em negro) e pelo citoplasma das células de Schwann (CS). Aparece um núcleo de célula de Schwann. Observar ainda as incisuras de Schmidt-Lantermann (quadrado da esquerda) e um nódulo de Ranvier (quadrado da direita). O desenho de cima mostra a ultra-estrutura da incisura de Schmidt-Lantermann indicada no desenho do centro. A incisura forma-se pelo aprisionamento de certa quantidade do citoplasma da célula de Schwann, durante a formação da mielina. O desenho inferior mostra que o nódulo de Ranvier é recoberto por digitações laterais da célula de Schwann.

No SNC os axônios amielínicos são mais numerosos. Ao contrário das fibras amielínicas periféricas, esses axônios têm bainha. No encéfalo e na medula espinhal, os axônios ficam livres entre os outros elementos neurais e os prolongamentos das células da glia.

NERVOS

No sistema nervoso periférico as fibras nervosas agrupam-se em feixes, dando origem aos **nervos** (Fig. 9.22). Devido ao seu conteúdo em mielina e colágeno, os nervos são esbranquiçados, exceto os raros nervos muito finos formados somente por fibras amielínicas.

O tecido de sustentação dos nervos (Figs. 9.32 a 9.36) é constituído por uma camada fibrosa mais externa de tecido conjuntivo denso, o **epineuro**, que reveste o nervo e preenche os espaços entre os feixes de fibras nervosas. Cada um desses feixes é revestido por uma bainha de várias camadas de células achatadas, justapostas, o **perineuro**. As células de bainha perineural unem-se por junções oclusivas, constituindo uma barreira à passagem de muitas macromoléculas e importante mecanismo de defesa contra agentes agressivos. Dentro da bainha perineural encontram-se os axônios, cada um envolvido pela bainha de células de Schwann, com sua lâmina basal e um envoltório conjuntivo constituído principalmente por fibras reticulares sintetizadas pelas células de Schwann, chamado **endoneuro** (Fig. 9.33).

Os nervos estabelecem comunicação entre os centros nervosos e os órgãos da sensibilidade e os efetores (músculos, glândulas). Possuem fibras aferentes e eferentes. As aferentes levam para os centros as informações obtidas no interior do corpo e no meio ambiente. As fibras eferentes levam impulsos dos centros nervosos para os órgãos efetores comandados por esses centros. Os nervos que possuem apenas fibras de sensibilidade (aferentes) são chamados de **sensitivos** e os que são formados apenas por fibras que levam a mensagem dos centros para os efetores são os **nervos motores**. A maioria dos nervos possui fibras dos dois tipos, sendo, portanto, **nervos mistos**. Esses nervos possuem fibras mielínicas e amielínicas (Fig. 9.29).

GÂNGLIOS

Os acúmulos de neurônios localizados fora do sistema nervoso central recebem o nome de **gânglios** nervosos. Em sua maior parte, os gânglios são órgãos esféricos, protegidos por cápsulas conjuntivas e associados a nervos. Alguns gânglios reduzem-se a pequenos grupos de células nervosas situadas no interior de certos órgãos, principalmente na parede do tubo digestivo, constituindo os **gânglios intramurais**. Conforme a direção do impulso nervoso, os gânglios podem ser: **sensoriais** (aferentes) ou **gânglios do sistema nervoso autônomo** (eferentes).

Gânglios Sensoriais

Os gânglios recebem fibras aferentes, que levam impulsos para o sistema nervoso central. Há dois tipos de gânglios sensoriais. Alguns são associados aos nervos cranianos (**gânglios cranianos**) e outros se localizam nas raízes dorsais dos nervos espinhais (**gânglios espinhais**). Os gânglios espinhais são aglomerados de grandes corpos neuronais (Fig. 9.37), com muitos corpos de Nissl e circundados por células da glia denominadas **células satélites**. Os neurônios dos gânglios cranianos e espinhais são pseudo-unipolares e transmitem para o sistema nervoso central as informações captadas pelas terminações sensoriais de seus prolongamentos periféricos. O gânglio do **nervo acústico** é o único gânglio craniano cujas células são bipolares. Um estroma de tecido conjuntivo apóia os neurônios e forma uma cápsula que envolve cada gânglio sensorial.

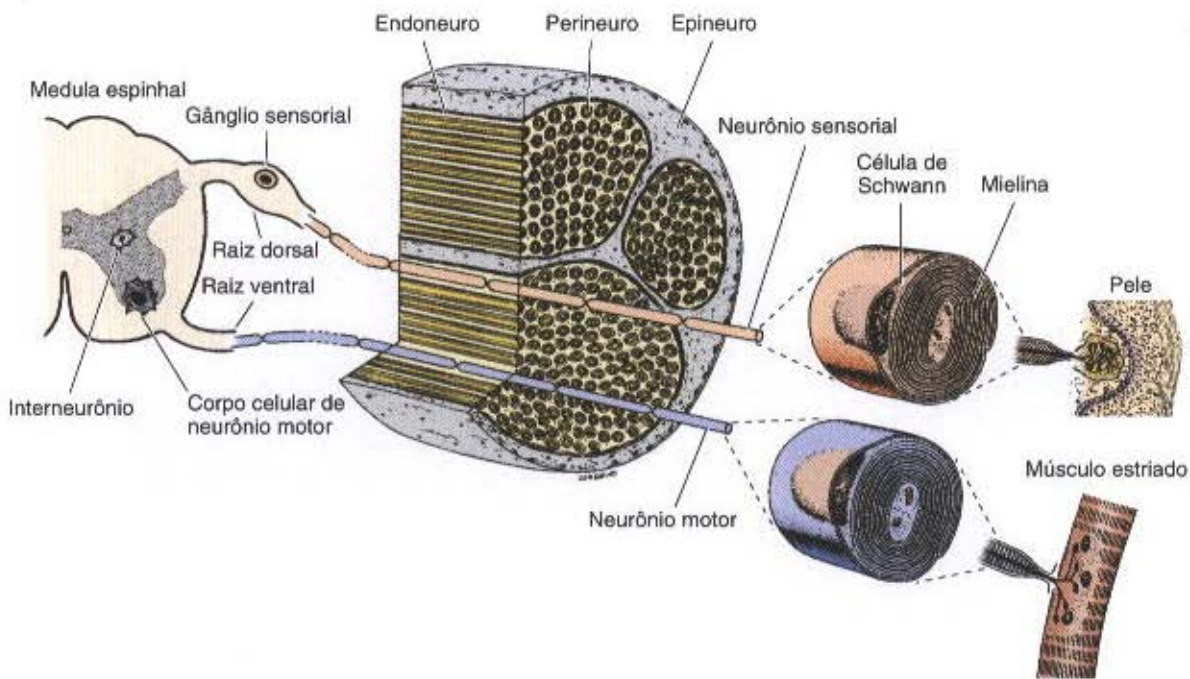



Fig. 9.32 Representação esquemática de nervo misto e do arco reflexo mais simples. No exemplo dado, a fibra sensorial parte da pele e por meio de um interneurônio ativa um neurônio motor cujo axônio inerva um músculo estriado (esquelético). Um exemplo da atividade desse arco reflexo é a retirada rápida da mão quando toca um objeto muito quente. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

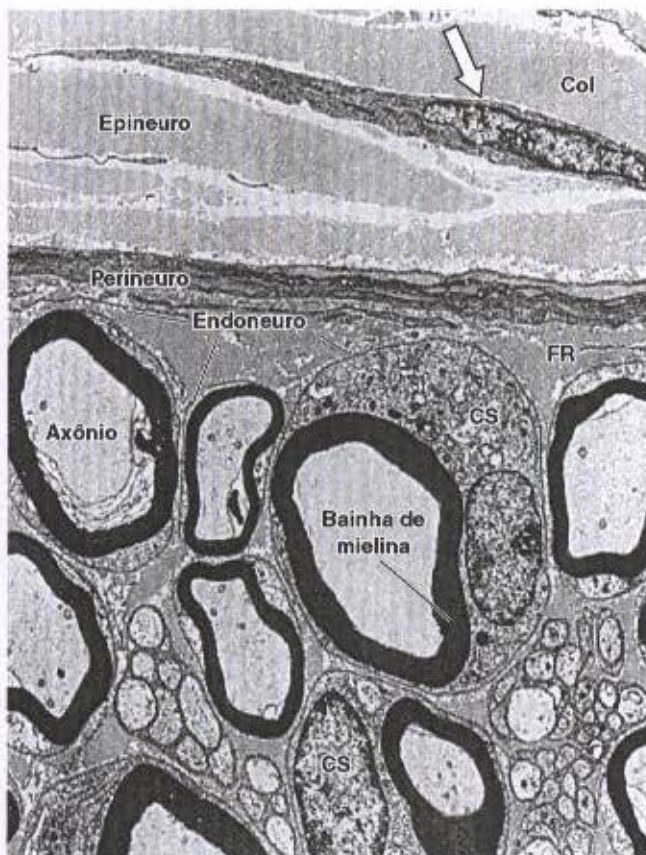



Fig. 9.33 Micrografia eletrônica de corte transversal de nervo, mostrando o epineuro, o perineuro e o endoneuro. O epineuro é um tecido conjuntivo denso rico em fibras colágenas (Col) e em fibroblastos (seta). O perineuro é constituído por diversas camadas de células achatadas e unidas para formar uma barreira à penetração de macromoléculas no nervo. O endoneuro é formado principalmente por fibras reticulares (FR) sintetizadas pelas células de Schwann (CS). 1.200×.

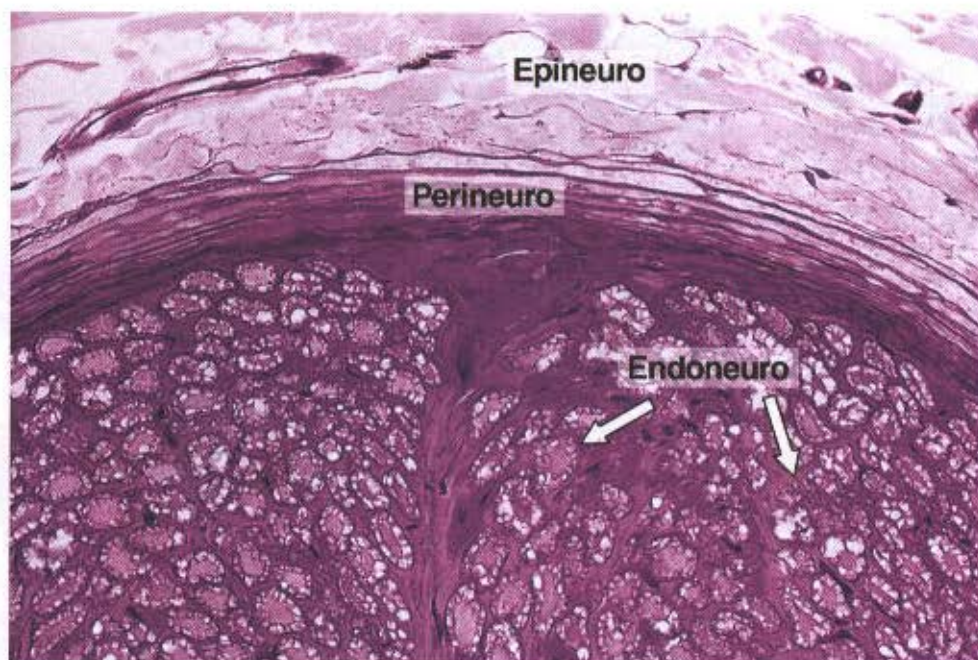



Fig. 9.34 Corte transversal de um nervo, mostrando o epineuro, perineuro e endoneuro. A bainha de mielina que envolve cada axônio foi parcialmente removida pelo processo histológico. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

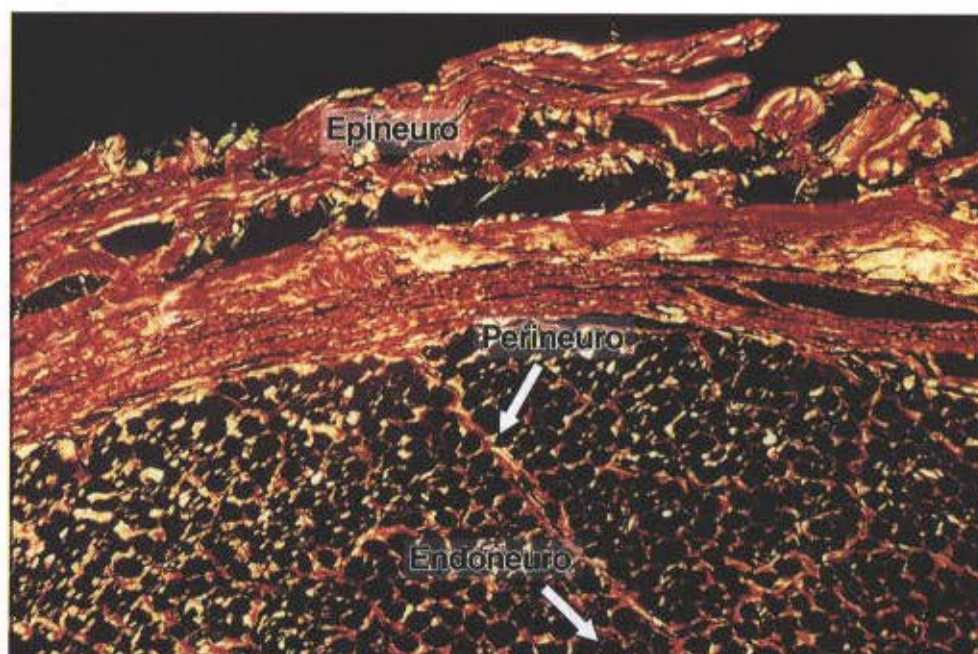



Fig. 9.35 Corte transveral de um nervo de grosso diâmetro, corado para mostrar seu conteúdo em colágeno. Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Aumento médio.

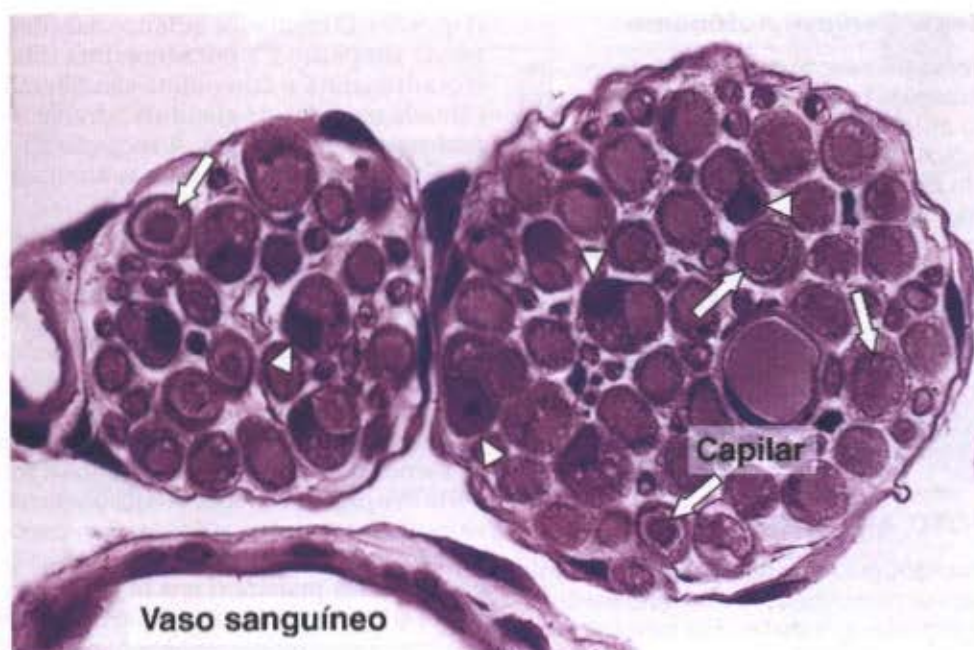



Fig. 9.36 Corte transversal de dois nervos de pequeno diâmetro. Notar os núcleos das células de Schwann (cabeças de seta) e os axônios (setas). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

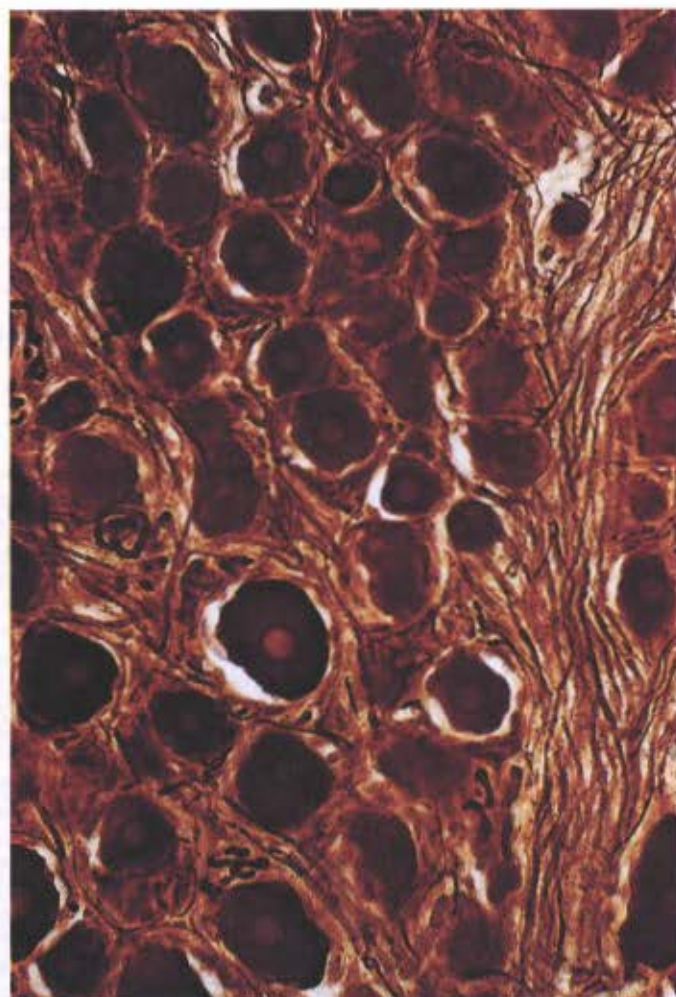



Fig. 9.37 Gânglio sensorial constituído por neurônios pseudo-unipolares, impregnado pela prata. Aumento médio.

Gânglios do Sistema Nervoso Autônomo

Os gânglios do sistema nervoso autônomo aparecem, geralmente, como formações bulbosas ao longo dos nervos do sistema nervoso autônomo, localizando-se alguns no interior de certos órgãos, principalmente na parede do tubo digestivo, formando os **gânglios intramurais**. Estes contêm pequeno número de células nervosas e não possuem cápsula conjuntiva, sendo seu estroma continuação do próprio estroma do órgão onde estão situados.

Nos gânglios do sistema nervoso autônomo os neurônios geralmente são multipolares e nos cortes histológicos mostram um aspecto estrelado. Freqüentemente, a camada de células satélites que envolve os neurônios desses gânglios é incompleta, e os gânglios intramurais possuem apenas raras células satélites.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O **sistema nervoso autônomo** relaciona-se com o controle da musculatura lisa, com a modulação do ritmo cardíaco e com a secreção de algumas glândulas. Sua função é ajustar certas atividades do organismo, a fim de manter a constância do meio interno (**homeostase**).

Embora seja, por definição, um sistema motor, fibras que recebem sensações originadas no interior do organismo acompanham as fibras motoras do sistema autônomo.

O termo autônomo pode dar a impressão de que esta parte do sistema nervoso funciona de modo completamente independente, o que não é verdade. As funções do sistema nervoso autônomo sofrem constantemente a influência da atividade consciente do sistema nervoso central.

O conceito de sistema nervoso autônomo é principalmente funcional. Anatomicamente, ele é formado por aglomerados de células nervosas localizadas no sistema nervoso central, por fibras que saem do sistema nervoso central através de nervos cranianos e espinhais, e pelos gânglios nervosos situados no curso dessas fibras. O sistema autônomo é uma rede de dois neurônios. O primeiro neurônio de cadeia autônoma está localizado no sistema nervoso central. Seu axônio entra em conexão sináptica com o segundo neurônio da cadeia, localizado num gânglio do sistema autônomo ou no interior de um órgão. As fibras nervosas (axônios) que ligam o primeiro neurônio ao segundo são chamadas de **pré-ganglionares** e as que partem do segundo neurônio para os efetores são as **pós-ganglionares** (Fig. 9.38). O mediador químico nas sinapses das células pré-ganglionares é a acetilcolina (fibras colinérgicas).

A camada medular da glândula adrenal é o único órgão cujas células efetoras recebem fibras pré-ganglionares e não pós-ganglionares.

O sistema nervoso autônomo é formado por duas partes, distintas por sua anatomia e por suas funções: o **sistema simpático** e o **parassimpático** (Fig. 9.38).

Os núcleos nervosos (grupos de células nervosas) do **simpático** se localizam nas porções torácica e lombar da medula espinhal. Axônios desses neurônios (fibras pré-ganglionares) saem pelas raízes anteriores dos nervos espinhais dessas regiões. Por isso, o sistema simpático é chamado também de **divisão toracolombar do sistema nervoso autônomo**. Os gânglios do sistema simpático formam a cadeia vertebral e plexos situados próximos às vísceras (Fig. 9.38). O mediador químico das fibras pós-ganglionares do simpático é a **noradrenalina** (fibras adrenérgicas). Noradrenalina e adrenalina são liberadas também pel[a] camada medular da glândula adrenal em resposta a est[í]mulos pré-ganglionares. A secreção da medular da adr[e]nal tem efeito parecido com a estimulação do sistema sim[]pático.

Os núcleos nervosos (grupos de neurônios) do **paras[]simpático** situam-se no encéfalo e na porção sacral d[a] medula espinhal. As fibras desses neurônios saem p[or] quatro nervos cranianos (III, VII, IX e X) e pelo segund[o], terceiro e quarto nervos espinhais sacrais. O parassimpá[]tico é denominado também de **divisão craniossacral d[o] sistema autônomo**.

O segundo neurônio do parassimpático fica em gângl[i]os menores do que os do simpático e sempre localizad[o] perto dos órgãos efetores. Freqüentemente, esses neurôni[os] se localizam no interior dos órgãos, como, por exemplo, n[a] parede do estômago e intestino. Nesses casos as fibras pr[é]-ganglionares penetram nos órgãos e aí vão entrar em s[i]napse com o segundo neurônio da cadeia (Fig. 9.38).

O mediador químico liberado pelas terminações nerv[o]sas pré- e pós-ganglionares do parassimpático é a **aceti[l]colina**. Esta substância é rapidamente destruída pela **ac[e]tilcolinesterase**, sendo esta uma das razões pelas quais [os] estímulos parassimpáticos são de ação mais breve e ma[is] localizada do que os estímulos do simpático.

Distribuição

A maioria dos órgãos inervados pelo sistema nervoso au[]tônomo recebe fibras do simpático e do parassimpátic[o] (Fig. 9.38). Em geral, nos órgãos em que o simpático é est[i]mulador, o parassimpático tem ação inibidora, e vice-ve[r]sa. Por exemplo, a estimulação do simpático acelera o ri[t]mo cardíaco, ao passo que a estimulação das fibras para[]simpáticas diminui esse ritmo.

APLICAÇÃO MÉDICA

Degeneração e Regeneração do Tecido Nervoso

Como os neurônios dos mamíferos geralmente não se dividem, a destruição de um neurônio representa uma perda permanente. Seus prolongamentos, no entanto, dentro de certos limites, podem regenerar-se devido à atividade sintética dos respectivos pericários. Por isso os nervos se regeneram, embora com dificuldade.

Quando uma célula nervosa é destruída, as que a ela se ligam nada sofrem, exceto nos raros casos em que um neurônio recebe impulsos exclusivamente de outro. Neste caso, o neurônio que fica completamente privado de impulsos nervosos, pela destruição do outro, sofre a chamada **degeneração transneuronal**.

Ao contrário dos elementos nervosos, as células da glia do SNC, e as do sistema nervoso periférico (células de Schwann e células satélites dos gânglios), são dotadas de grande capacidade de proliferação. Os espaços deixados pelas células e fibras nervosas do sistema nervoso central destruído por acidente ou doença são preenchidos por células da neuroglia.

Devido à sua distribuição por todo o corpo, as lesões dos nervos não são raras. Quando um nervo é seccio-

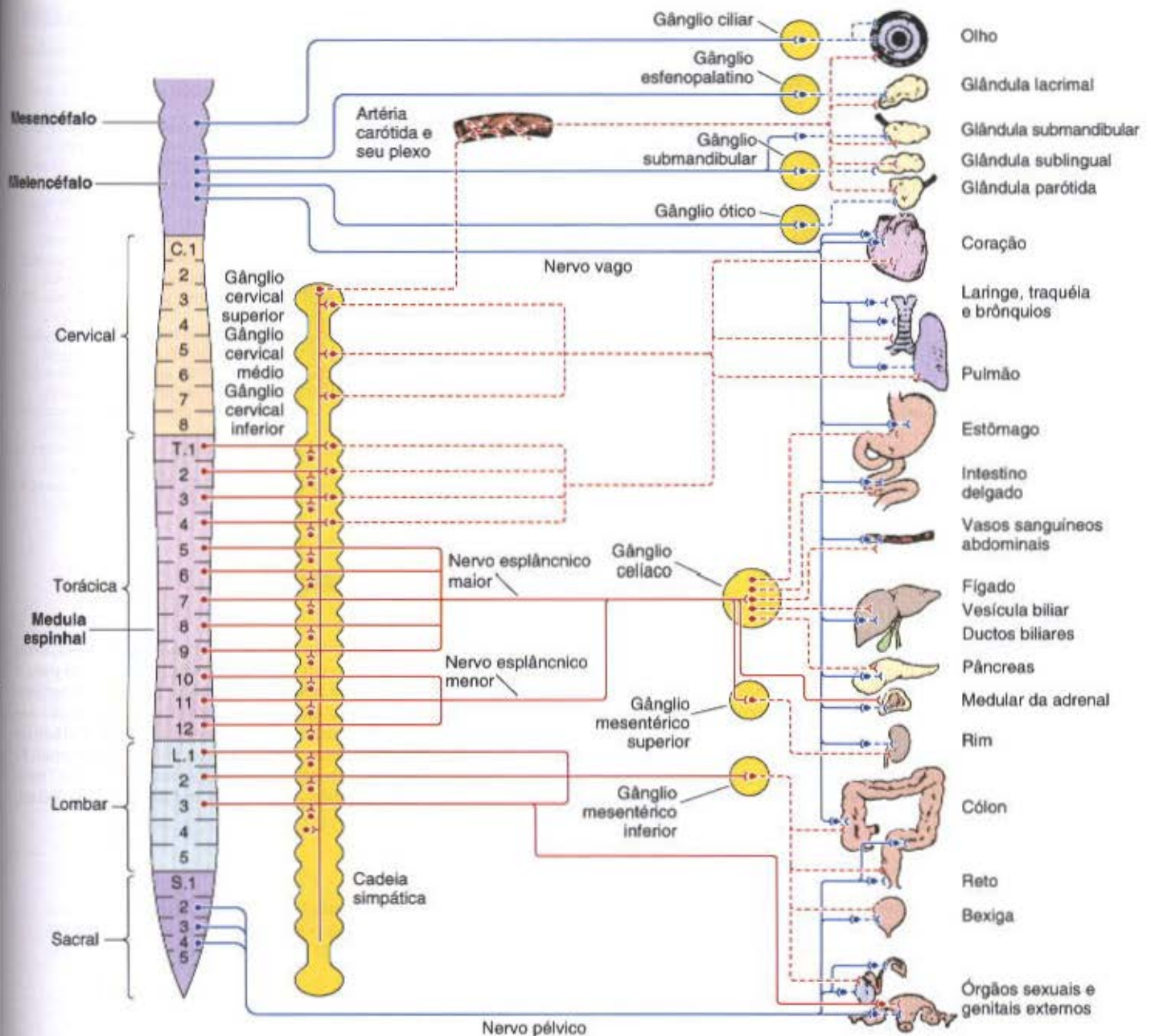



Fig. 9.38 Esquema geral das vias eferentes do sistema nervoso autônomo. As fibras nervosas pré-ganglionares estão representadas por linhas cheias e as pós-ganglionares, por linhas interrompidas. As linhas azuis são as fibras parassimpáticas, e as vermelhas são as fibras simpáticas. (Modificado e reproduzido com permissão de Youmans W: *Fundamentals of Human Physiology*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

nado, ocorrem alterações degenerativas, seguidas de uma fase de reparação.

Num nervo lesado deve-se distinguir a parte da fibra que, pela lesão, desligou-se do seu neurônio (parte distal) e a parte que continua unida ao neurônio (parte proximal). O segmento proximal, por manter contato com o pericário, que é o centro trófico, freqüentemente é regenerado, enquanto o segmento distal degenera totalmente e acaba por ser reabsorvido.

A Fig. 9.39 explica de modo esquemático as modificações que ocorrem nas fibras nervosas lesadas e nos respectivos pericários.

O corpo celular cujo axônio sofre lesão mostra as seguintes alterações:

1. **cromatólise**, isto é, dissolução dos corpúsculos de Nissl e conseqüente diminuição da basofilia citoplasmática;
2. aumento do volume do pericário;
3. deslocamento do núcleo para a periferia do pericário.

Quanto à fibra nervosa, é preciso distinguir as alterações da parte que fica ligada ao pericário, seu centro trófico, da parte distal, desligada do pericário, que não tem como repor seus constituintes. Próximo ao ferimen-

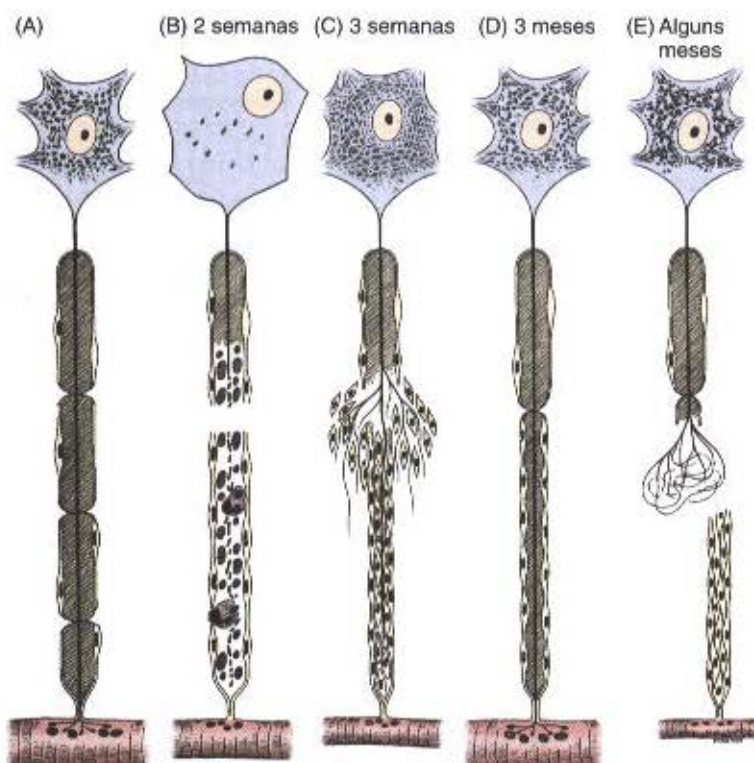



Fig. 9.39 Modificações que podem ocorrer quando a fibra nervosa é seccionada. **A:** Fibra nervosa motora normal. Notar a posição núcleo do neurônio e a distribuição da substância de Nissl. **B:** Quando a fibra sofre lesão, o núcleo do neurônio desloca-se para periferia e diminui a quantidade da substância de Nissl (cromatólise). A parte distal da fibra nervosa degenera, havendo fragmentação da mielina, que é fagocitada por macrófagos. **C:** Devido à falta de uso, a fibra muscular estriada se atrofia. A proliferação d células de Schwann deu origem a um cilindro, que é penetrado pelos axônios em crescimento. Estes crescem a uma velocidade 0,5 a 3 mm por dia. **D:** No exemplo dado, a regeneração foi bem-sucedida, e a fibra muscular voltou ao seu diâmetro normal. Quando o axônio não encontra um cilindro de células de Schwann, seu crescimento é desordenado, formando muitas vezes os "neuromas de amputação". (Redesenhado e reproduzido com permissão de Willis AT: *The Principles of Pathology and Bacteriology*, 3rd e Butterworth, 1972.)

to, uma pequena extensão da fibra lesada porém ligada ao pericário (coto proximal) degenera, mas seu crescimento se inicia logo que os restos alterados são removidos por macrófagos.

No coto distal, tanto o axônio, agora separado de seu centro trófico (pericário), como a bainha de mielina degeneram totalmente, sendo fagocitados por macrófagos (Fig. 9.39 B). Enquanto se processam essas alterações, as células de Schwann proliferam, formando colunas celulares compactas. Essas colunas servirão de guia para os axônios que vão crescer durante a fase de regeneração.

O segmento proximal do axônio cresce e se ramifica, formando vários filamentos que progridem em direção às colunas de células de Schwann (Fig. 9.39 C). Todavia, somente as fibras que penetram nessas colunas têm possibilidade de alcançar um órgão efetor (Fig. 9.39 D). Quando a parte distal do nervo é perdida, como ocorre na amputação de um membro, as fibras nervosas crescem a esmo, formando uma dilatação muito dolorosa na extremidade do nervo, chamada **neuroma de amputação** (Fig. 9.39 E).

A eficiência funcional da regeneração depende de as fibras ocuparem as colunas de células de Schwann destinadas aos locais corretos. Num nervo misto, por exemplo, se as fibras sensitivas regeneradas ocuparem colunas destinadas às placas motoras de um músculo estriado, a função do músculo não será restabelecida. A possibilidade de recuperação funcional é aumentada pelo fato de cada fibra em regeneração dar origem a vários prolongamentos e cada coluna receber prolongamentos de várias fibras.

Plasticidade Neuronal

Ao contrário do que se supunha até pouco tempo, o sistema nervoso exibe certo grau de plasticidade mesmo no adulto. A plasticidade é muito grande durante o desenvolvimento embrionário, quando se forma um excesso de neurônios e os que não estabelecem sinapses corretas com outros neurônios são eliminados. Diversos estudos realizados em mamíferos adultos mostraram que após uma lesão do SNC os circuitos neuronais se reorganizam, graças ao crescimento dos prolongamentos dos neurônios, que formam novas sinapses para substituir as perdidas pela lesão. Assim, estabelecem-se novas comunicações que, dentro de certos limites, podem restabelecer as atividades funcionais dos circuitos perdidos. Essa propriedade do tecido nervoso é denominada **plasticidade neuronal**. O processo regenerativo é controlado por diversos fatores de crescimento produzidos por neurônios, células da glia e por células alvo da atividade dos neurônios. Esses fatores de crescimento constituem uma família de moléculas chamadas **neurotrofinas**.

BIBLIOGRAFIA

Bothwell M: Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* 1995;**18**:223.

Clark DL et al: Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000;**288**:1660.

Compagnone NA, Mellon SH: Neurosteroids biosynthesis and function of this novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;**21**:1.

Eide FF et al: Neurotrophins and their receptors — Current concepts and implications for neurological diseases. *Neurol* 1993;**121**:817.

Gage FH: Mammalian neurol stem cell. *Science* 2000;**287**:1433.

Giulian D, Carpuz M: Neuroglial secretion products and their impact on the nervous system. *Adv Neurology* 1993;**59**:315.

Halpain S: Actin and the agile spine: how and why do dendritic spines dance? *Trends Neurosci* 2000;**23**(4):14.

Häuser M et al: Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science* 2000;**290**:739.

Heuser JE, Reese TS: Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J Cell Biol* 1981;**88**:564.

Kahn MA, de Vellis J: Growth factors in the CNS and their effects on oligodendroglia. *Prog Brain Res* 1995;**105**:145.

Kempermann G, Gage FH: New nerve cells for adult brain. *Sci Am* 1999;**280**;38.

Kennedy MB: Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* 2000;**290**:750.

Keynes RD: Ion channels in the nerve-cell membrane. *Sci Am* (March) 1979;**240**:126.

Lancaster Jr JC: Nitric oxide in cells. *Am Sci* 1992;**80**:248.

Momma S et al: Get to know your stem cells. *Curr Opin Neurobiol* 2000;**10**:45.

Morell P, Norton WT: Myelin. *Sci Am* (May) 1980;**242**:88.

Murphy S (editor): *Astrocytes: Pharmacology and Function.* Academic Press, 1993.

Reichardt LF, Kelly RB: A molecular description of nerve terminal function. *Annu Rev Biochem* 1983;**52**:71.

Saffell JL et al: Axonal growth mediated by cell adhesion molecules requires activation of fibroblast growth factor receptors. *Biochem Soc Trans* 1995;**23**:469.

Schwartz JH: Axonal transport: Components, mechanisms, and specificity. *Annu Rev Neurosci* 1979;**2**:467.

Sears TA (editor): *Neuronal-Glial Cell Interrelationships.* Springer-Verlag, 1982.

Shepherd GM: Microcircuits in the nervous system. *Sci Am* (Feb) 1978;**238**:93.

Stevens CF: The Neuron. *Sci Am* (March) 1979;**241**:55.

Thoenen H: Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;**270**:593.

Tsutsui K et al: Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. *Neurosci Res* 2000:**36**;261.

Waxman SG: The neuron as a dynamic electrogenic machine: modulation of sodium-channel expression as a basis for functional plasticity in neurons. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 2000;**355**:199.

Zigova T, Sanberg PR: Neural stem cell for brain repair. *Sci & Med* 1999;**6**:18.

10

Tecido Muscular

O tecido muscular é constituído por células alongadas, que contêm grande quantidade de filamentos citoplasmáticos de proteínas contráteis, geradoras das forças necessárias para a contração desse tecido, utilizando a energia contida nas moléculas de ATP.

As células musculares têm origem mesodérmica, e sua diferenciação ocorre pela síntese de proteínas filamentosas, concomitante com o alongamento das células. De acordo com suas características morfológicas e funcionais, distinguem-se três tipos de tecido muscular (Fig. 10.1). O **músculo estriado esquelético**, formado por feixes de células cilíndricas muito longas e multinucleadas, que apresentam estriações transversais. Essas células, ou fibras, têm contração rápida e vigorosa e estão sujeitas ao controle voluntário. O **músculo estriado cardíaco**, cujas células também apresentam estrias transversais, é formado por células alongadas e ramificadas, que se unem por intermédio dos **discos intercalares**, estruturas encontradas exclusivamente no músculo cardíaco. A contração das células musculares cardíacas é involuntária, vigorosa e rítmica. O **músculo liso**, formado por aglomerados de células fusiformes que não possuem estrias transversais. No músculo liso, o processo de contração é lento e não está sujeito ao controle voluntário.

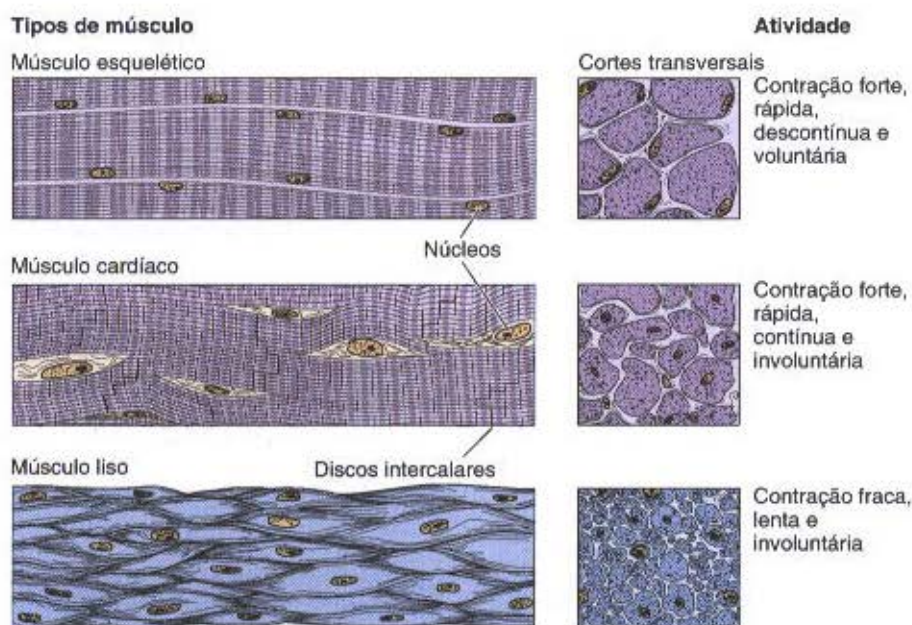



Fig. 10.1 Estrutura dos três tipos de tecido muscular. À **esquerda**, o aspecto desses tecidos vistos em cortes longitudinais e, à **direita**, em cortes transversais. O músculo esquelético é constituído por fibras com grande diâmetro, alongadas e multinucleadas (núcleos na periferia da fibra). O músculo cardíaco é constituído por células ramificadas e unidas pelos discos intercalares. Cada célula tem apenas um ou dois núcleos, localizados no centro da célula. O tecido muscular liso é um agregado de células fusiformes, com um ou dois núcleos, situados na parte mais grossa da célula.

Certos componentes das células musculares receberam nomes especiais. A membrana celular é chamada de **sarcolema**; o citossol, de **sarcoplasma**; e o retículo endoplasmático liso, de **retículo sarcoplasmático**.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

O tecido muscular esquelético é formado por feixes de células muito longas (até 30 cm), cilíndricas, multinucleadas e contendo muitos filamentos, as **miofibrilas**. O diâmetro das **fibras musculares estriadas esqueléticas** varia de 10 a 100 μm. Estas fibras se originam no embrião pela fusão de células alongadas, os **mioblastos**. Nas fibras musculares esqueléticas os numerosos núcleos se localizam na periferia das fibras, nas proximidades do sarcolema. Esta localização nuclear característica ajuda a distinguir o músculo esquelético do músculo cardíaco, ambos com estriações transversais, pois no músculo cardíaco os núcleos são centrais.

APLICAÇÃO MÉDICA

As variações no diâmetro das fibras musculares esqueléticas dependem de vários fatores, como o músculo considerado, idade, sexo, estado de nutrição e treinamento físico. É observação corriqueira que o exercício aumenta a musculatura e diminui a quantidade de tecido adiposo. O aumento da musculatura devido ao exercício é conseqüência da formação de novas miofibrilas, com aumento do diâmetro das fibras musculares. Este processo, caracterizado pelo aumento de volume das células, chama-se **hipertrofia**, enquanto o crescimento devido à proliferação das células chama-se **hiperplasia**. A hiperplasia é comum em outros tecidos, mas não nos músculos esquelético e cardíaco. Todavia, o músculo liso é dotado da capacidade de multiplicação celular, podendo aumentar de volume por hiperplasia.

Organização do Músculo Esquelético

Num músculo, como o bíceps ou o deltóide, por exemplo, as fibras musculares estão organizadas em grupos de feixes, sendo o conjunto de feixes envolvidos por uma camada de tecido conjuntivo chamada **epimísio** (Figs. 10.2 e 10.3), que recobre o músculo inteiro. Do epimísio partem finos septos de tecido conjuntivo que se dirigem para o interior do músculo, separando os feixes. Esses septos constituem o **perimísio**. Assim, o perimísio envolve os feixes de fibras. Cada fibra muscular, individualmente, é envolvida pelo **endomísio** (Figs. 10.2 a 10.4), que é formado pela lâmina basal da fibra muscular, associada a fibras reticulares. O endomísio apresenta escassa população celular constituída por algumas células do conjuntivo, principalmente fibroblastos.

O tecido conjuntivo mantém as fibras musculares unidas, permitindo que a força de contração gerada por cada

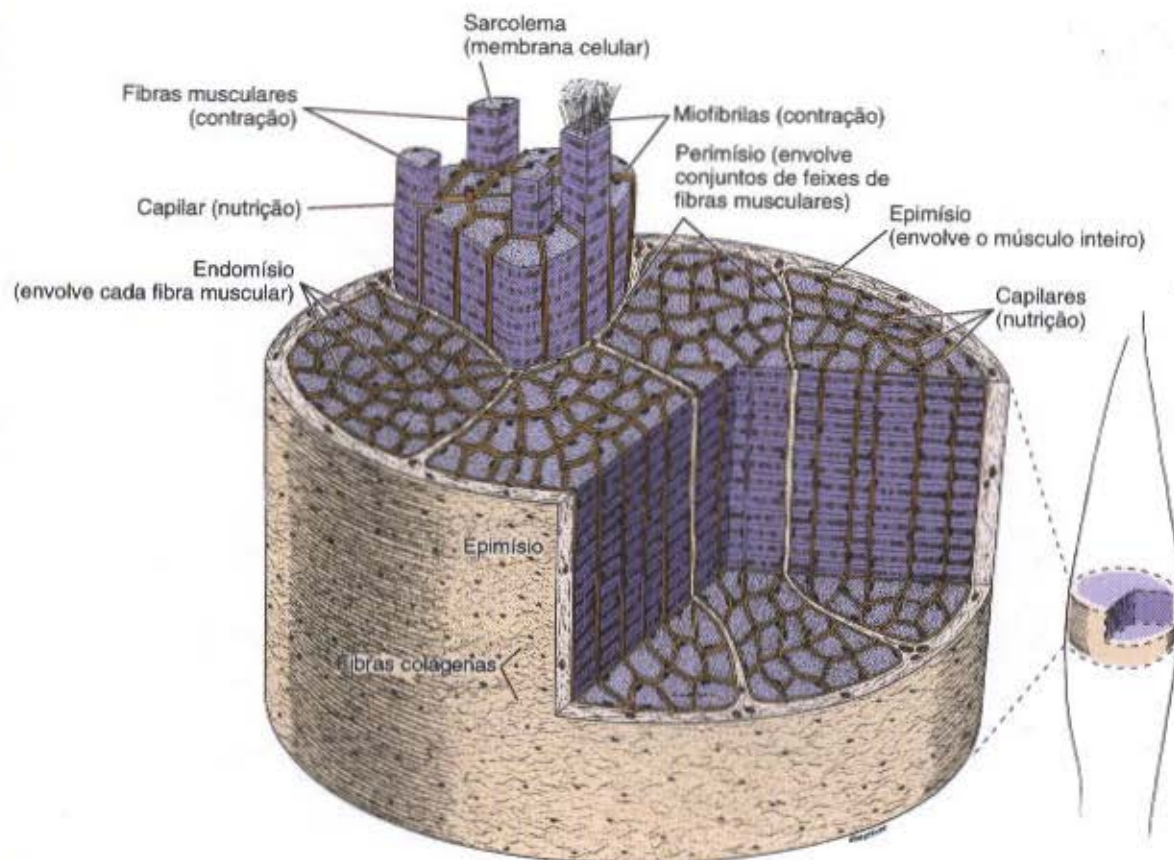



Fig. 10.2 Desenho esquemático ilustrando a organização do músculo estriado esquelético. À direita, abaixo, o esboço de um músculo do qual foi retirado um segmento (em pontilhado), representado na figura maior à esquerda.

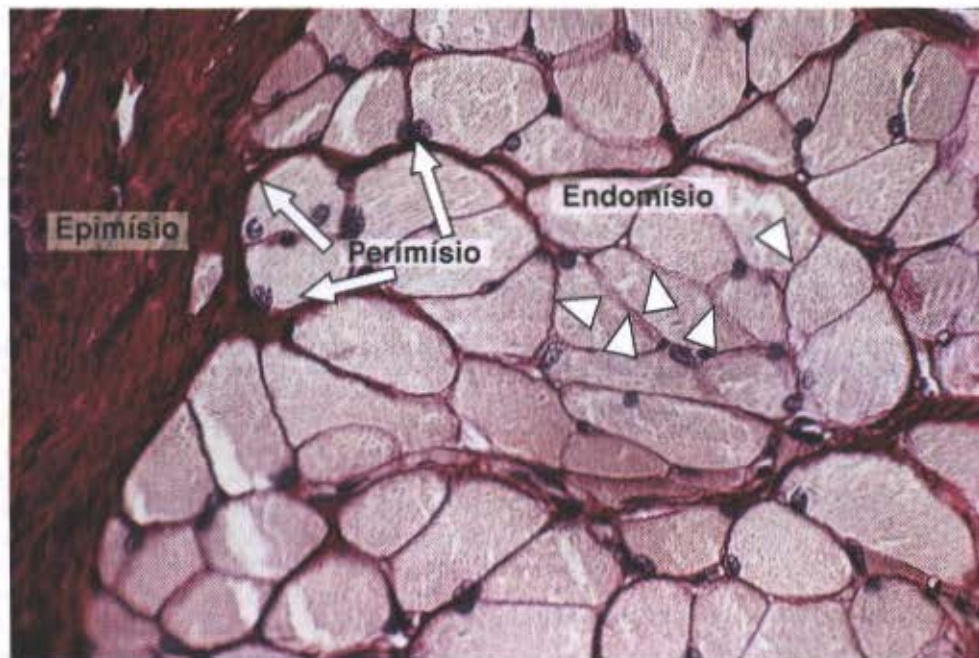



Fig. 10.3 Corte transversal de músculo estriado esquelético, para mostrar o epimísio, o perimísio (setas) e o endomísio (cabeças de seta). Coloração pelo picro-sirius-hematoxilina. Grande aumento.

fibra individualmente atue sobre o músculo inteiro. Este papel do conjuntivo tem grande significado funcional porque na maioria das vezes as fibras não se estendem de uma extremidade do músculo até a outra. Além disso, a força da contração do músculo pode ser regulada pela variação do número de fibras estimuladas pelos nervos.

É ainda por intermédio do tecido conjuntivo que a força de contração do músculo se transmite a outras estruturas como tendões e ossos.

Os vasos sanguíneos penetram no músculo através dos septos de tecido conjuntivo e formam extensa rede de capilares que correm entre as fibras musculares (Fig. 10.5).

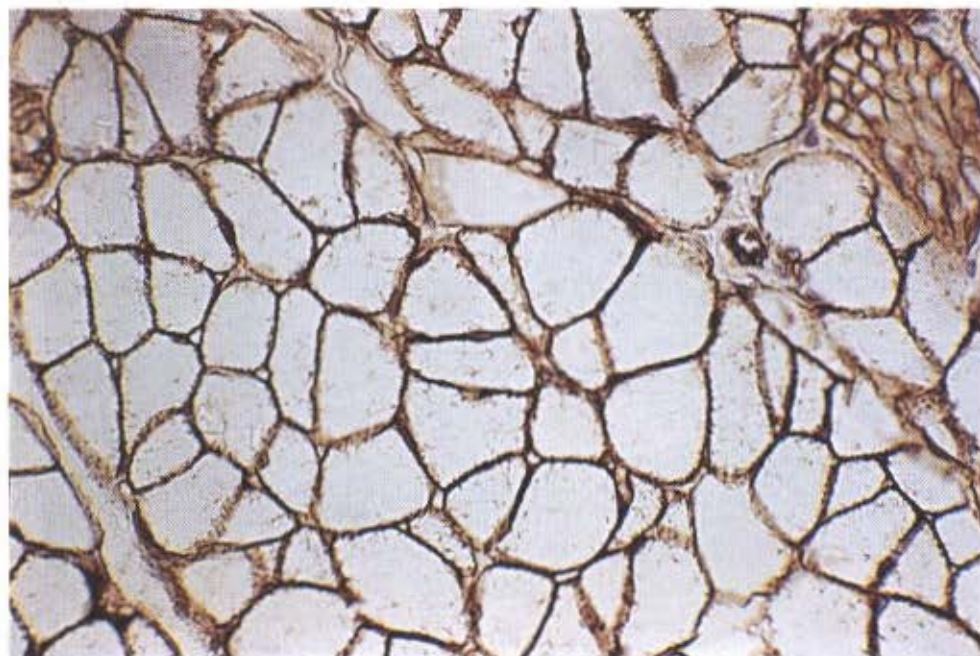



Fig. 10.4 Corte transversal de músculo esquelético corado por imuno-histoquímica para demonstrar laminina, uma glicoproteína presente no endomísio. No canto superior direito, um pequeno nervo em corte oblíquo. Também existe laminina em volta das fibras nervosas. Grande aumento.

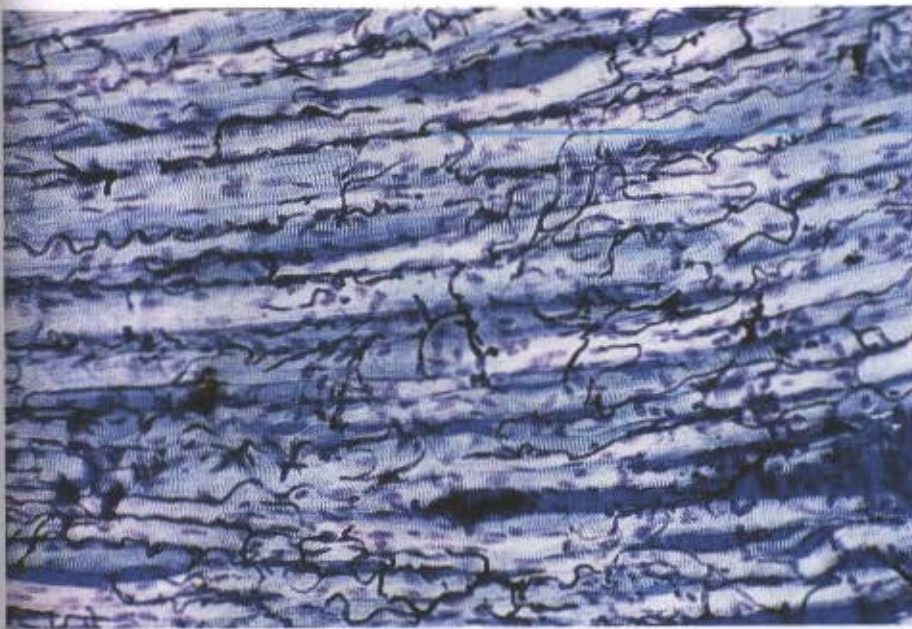



Fig. 10.5 Corte longitudinal de músculo esquelético. Os vasos sanguíneos foram injetados com resina plástica antes do sacrifício do animal. Observar a extensa rede de capilares sanguíneos em volta das fibras musculares. Corante de Giemsa. Fotomicrografia com luz polarizada. Pequeno aumento.

O tecido conjuntivo do músculo contém, ainda, vasos linfáticos e nervos.

Alguns músculos se afilam nas extremidades, observando-se uma transição gradual de músculo para tendão. Nessa região de transição, as fibras de colágeno do tendão (Fig. 10.7) se inserem em dobras complexas do sarcolema.

Organização das Fibras Musculares Esqueléticas

Quando observadas ao microscópio óptico, as fibras musculares esqueléticas mostram estriações transversais, pela alternância de faixas claras e escuras (Figs. 10.6 a 10.9). Ao microscópio de polarização, a faixa escura é anisotrópica e, por isso, recebeu o nome de **banda A**, enquanto a faixa clara, ou **banda I**, é isotrópica. No centro de cada banda I nota-se uma linha transversal escura – a **linha Z**.

A estriação da miofibrila é devida à repetição de unidades iguais, chamadas **sarcômeros**. Cada sarcômero, medindo cerca de 2,5 μm, é formado pela parte da miofibrila que fica entre duas linhas Z sucessivas e contém uma banda A separando duas semibandas I (Figs. 10.10 e 10.11).

A banda A apresenta uma zona mais clara no seu centro, a banda H. A disposição dos sarcômeros coincide nas várias miofibrilas da fibra muscular, e as bandas formam um sistema de estriações transversais, paralelas, que é característico das fibras musculares estriadas.

Cada fibra muscular contém muitos feixes cilíndricos de filamentos, as **miofibrilas**, que medem 1-2 μm de diâmetro, são paralelas ao eixo maior da fibra muscular e consistem no arranjo repetitivo de sarcômeros (Figs. 10.10 e 10.11).

O microscópio eletrônico revela a presença de filamentos finos de **actina** e filamentos grossos de **miosina** dispostos longitudinalmente nas miofibrilas e organizados numa distribuição simétrica e paralela. Essa organização dos filamentos miofibrilares é mantida por diversas proteínas, como, por exemplo, filamentos intermediários de desmina, que ligam as miofibrilas umas às outras. O conjunto de

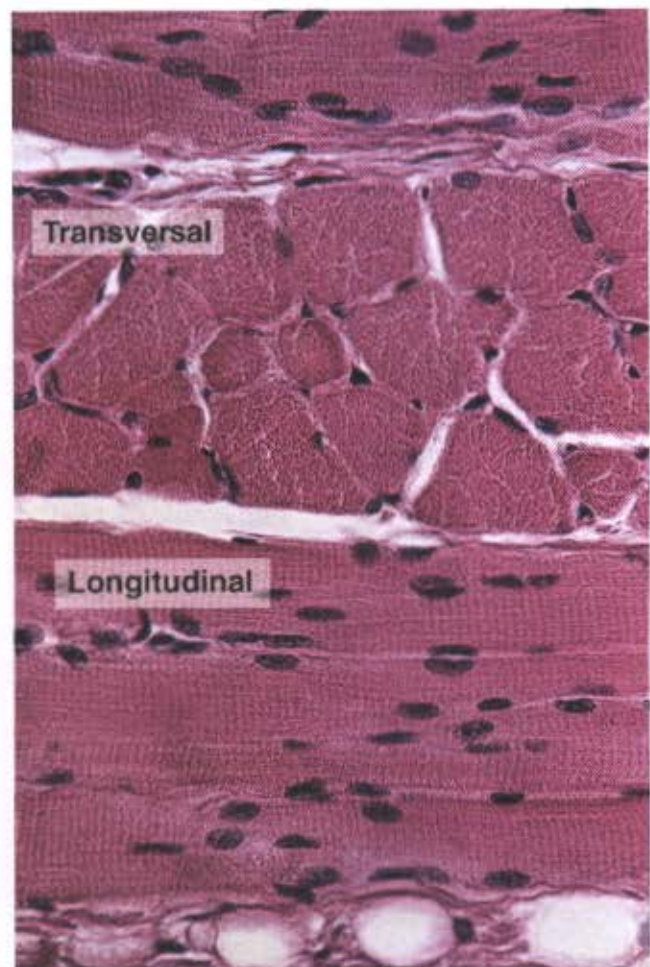



Fig. 10.6 Músculo estriado esquelético em corte transversal (acima) e em corte longitudinal (abaixo). Os núcleos localizam-se na periferia da célula, o que se observa melhor no corte transversal. Hematoxilina-eosina. Aumento médio.

Fig. 10.7 Músculo estriado esquelético em corte longitudinal. Na parte esquerda da fotomicrografia se podem observar fibras colágenas inserindo-se no músculo. Coloração pelo picro-sirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Aumento médio.

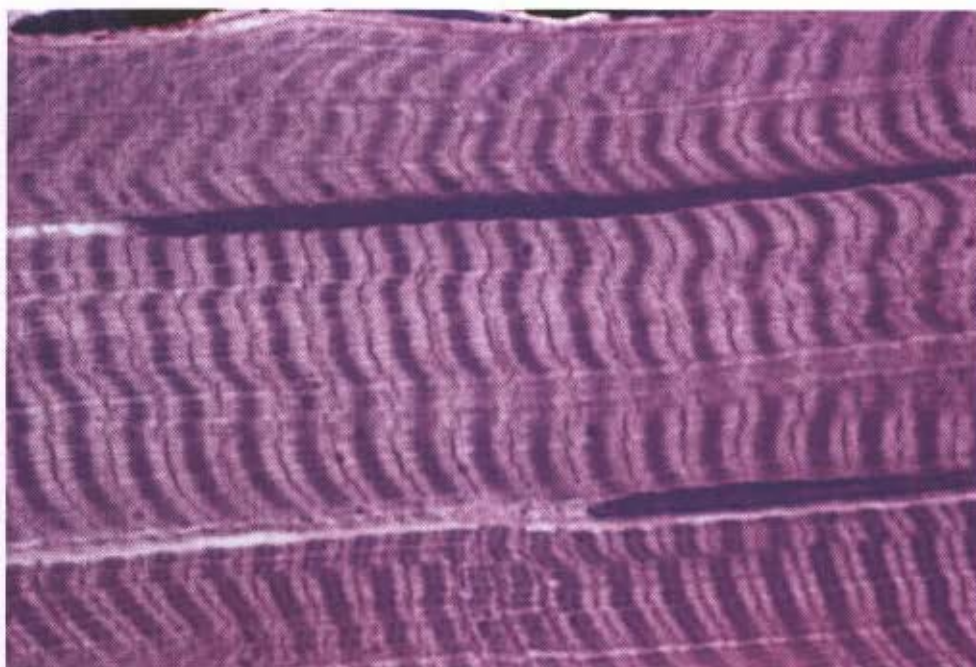



Fig. 10.8 Corte longitudinal de fibras musculares esqueléticas. Notar as bandas A, coradas em escuro, e as bandas I, claras e atravessadas por linhas Z, finas e escuras. Corante de Giemsa. Grande aumento.

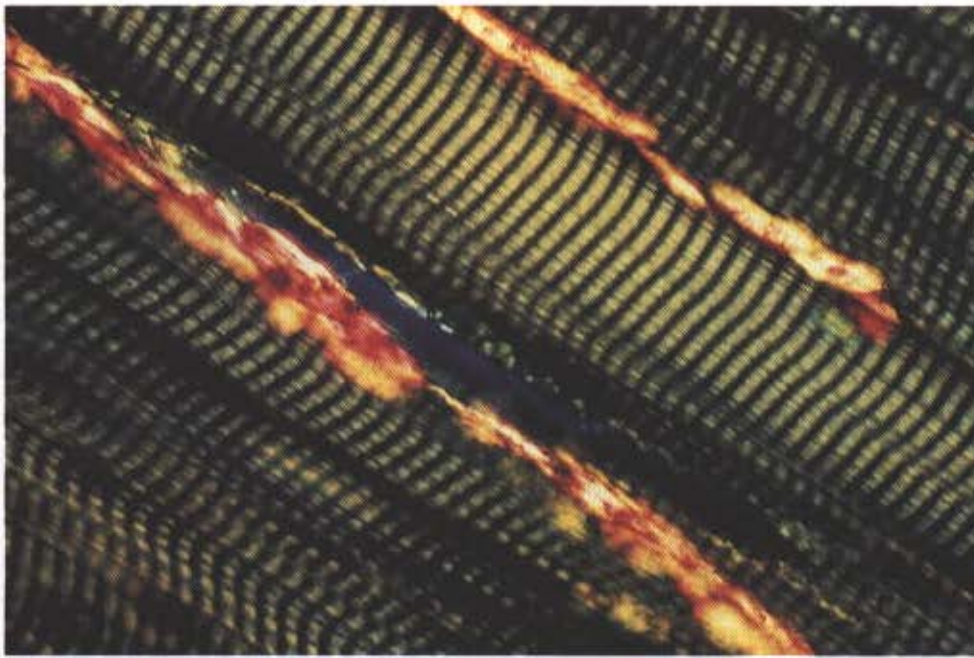



Fig. 10.9 Músculo esquelético em corte longitudinal, com as estriações transversais bem visíveis. Existe pequena quantidade de fibras colágenas, que aparecem amarelas. Picro-sirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Grande aumento.

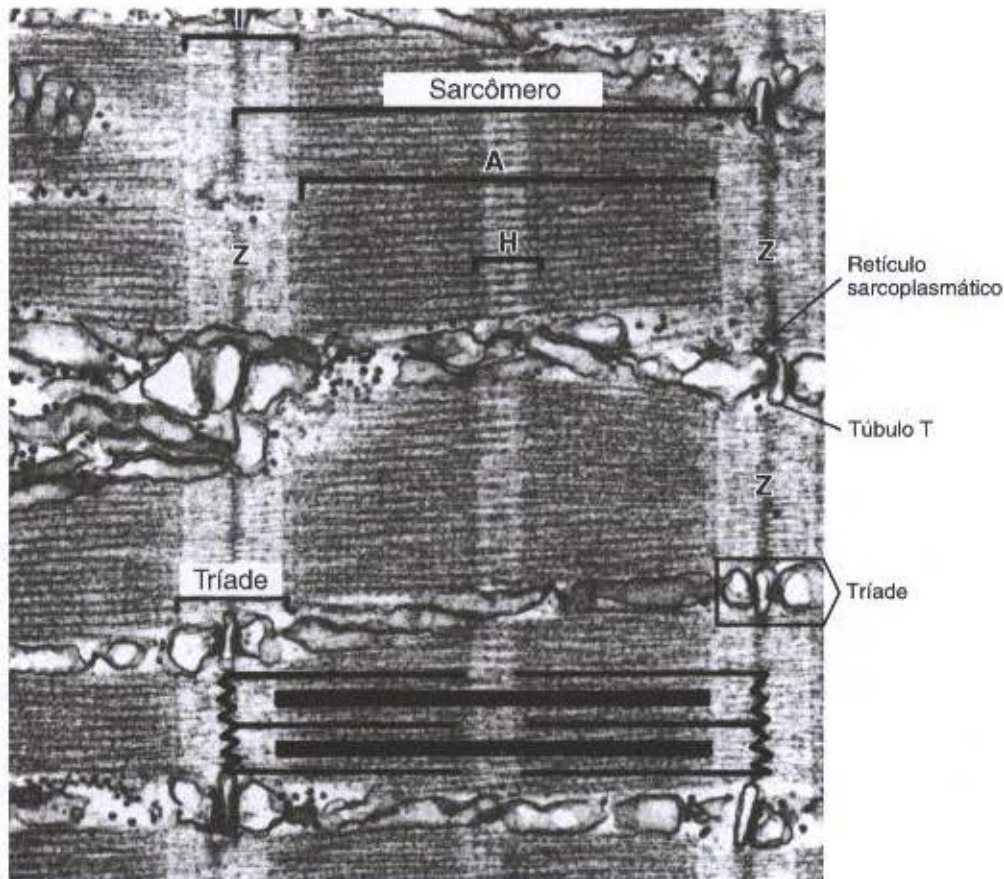



Fig. 10.10 Elétron-micrografia de corte de músculo estriado de girino. Observar o sarcômero com as regiões A, I, Z e H. Na porção inferior do desenho está ilustrada a posição dos filamentos finos e grossos no sarcômero. Como mostra esta micrografia, nos anfíbios as tríadas se localizam na altura das linhas Z de cada sarcômero. Nos mamíferos, porém, cada sarcômero se associa a duas tríades, uma em cada junção da banda A com a banda I (ver Fig. 10.16). 42.700×. (Cortesia de K.R. Porter.)

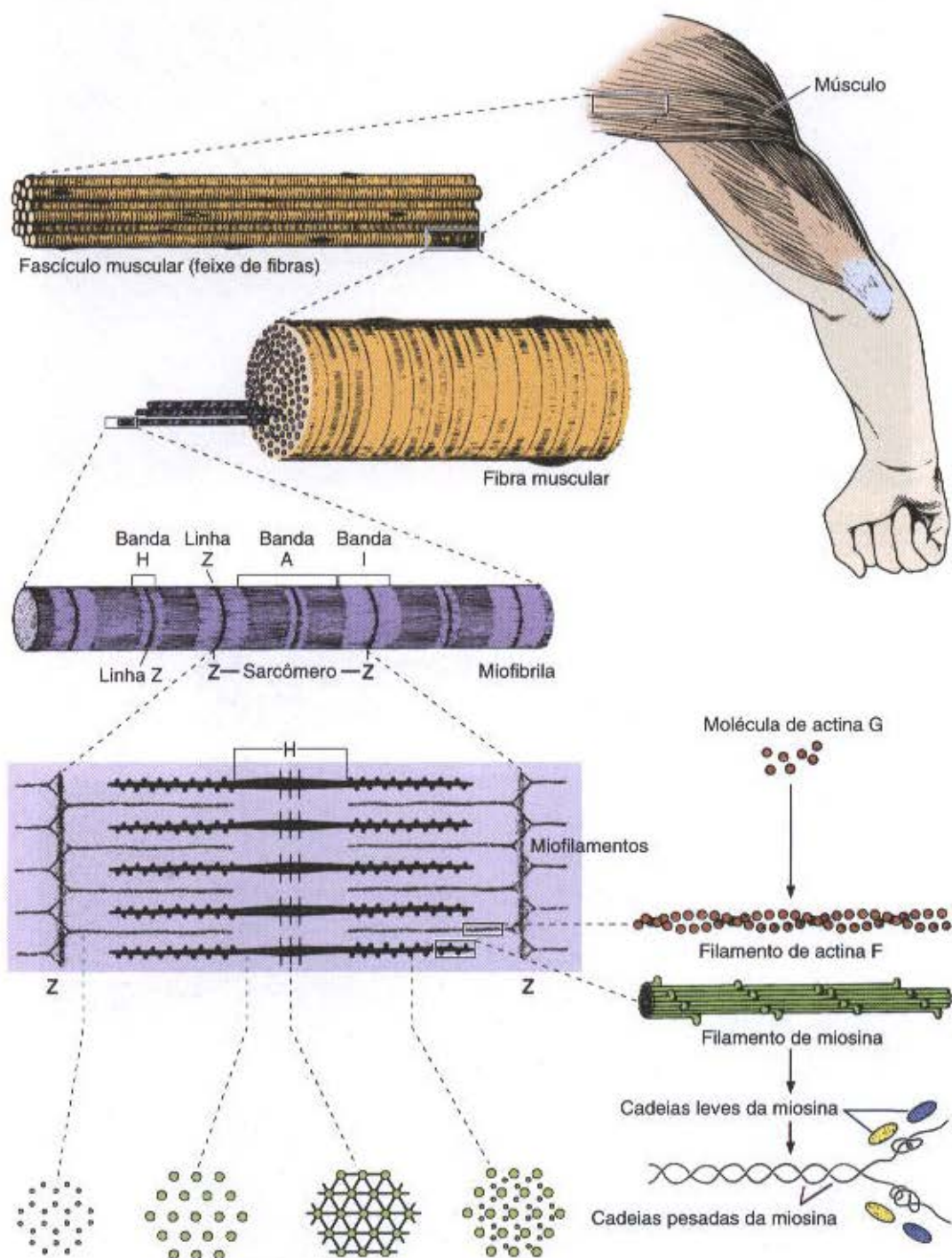



Fig. 10.11 Diagrama ilustrando a estrutura e a posição dos filamentos finos e grossos do sarcômero. A estrutura molecular desses elementos é mostrada à direita. (Desenho de Sylvia Colard Keene. Reproduzido com permissão de Bloom W. Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

miofibrilas (actina e miosina) é, por sua vez, preso à membrana plasmática da célula muscular por meio de diversas proteínas que têm afinidade pelos miofilamentos e por proteínas da membrana plasmática. Uma dessas proteínas, chamada **distrofina**, liga os filamentos de actina a proteínas do sarcolema.

APLICAÇÃO MÉDICA

A distrofia muscular de Duchenne é uma miopatia hereditária, ligada ao cromossomo X, que causa lesões progressivas das fibras musculares e, freqüentemente, leva à morte prematura. No músculo esquelético desses doentes, nota-se que a distrofina é inexistente ou então sua molécula é defeituosa.

Da linha Z, partem os filamentos finos (actina) que vão até o bordo externo da banda H. Os filamentos grossos (miosina) ocupam a região central do sarcômero (Fig. 10.11).

Como resultado dessa disposição, a banda I é formada somente por filamentos finos, a banda A é formada por filamentos finos e grossos, e a banda H, somente por filamentos grossos.

Na região lateral da banda A, os filamentos finos e grossos se interdigitam. Um corte transversal nessa região lateral mostra uma disposição simétrica tal que cada filamento grosso fica rodeado por seis filamentos finos, formando um hexágono (Figs. 10.11 e 10.12).

As miofibrilas do músculo estriado contêm quatro proteínas principais: **miosina, actina, tropomiosina e troponina.** Os filamentos grossos são formados de miosina e as outras três proteínas são encontradas nos filamentos finos. A miosina e a actina, juntas, representam 55% do total das proteínas do músculo estriado.

A **actina** apresenta-se sob a forma de polímeros longos (actina F) formados por duas cadeias de monômeros globulares (actina G) torcida uma sobre a outra, em hélice dupla (Figs. 10.11 e 10.13). Cada monômero de actina (actina G) tem 5,6 nm de diâmetro. As moléculas de actina G são assimétricas (um lado é diferente do outro). Quando esses monômeros se polimerizam para formar a actina F, a frente de um monômero combina-se com a parte posterior do outro, produzindo um filamento que, como cada monômero de actina G, também é polarizado (Fig. 10.13). Cada monômero globular de actina G possui uma região

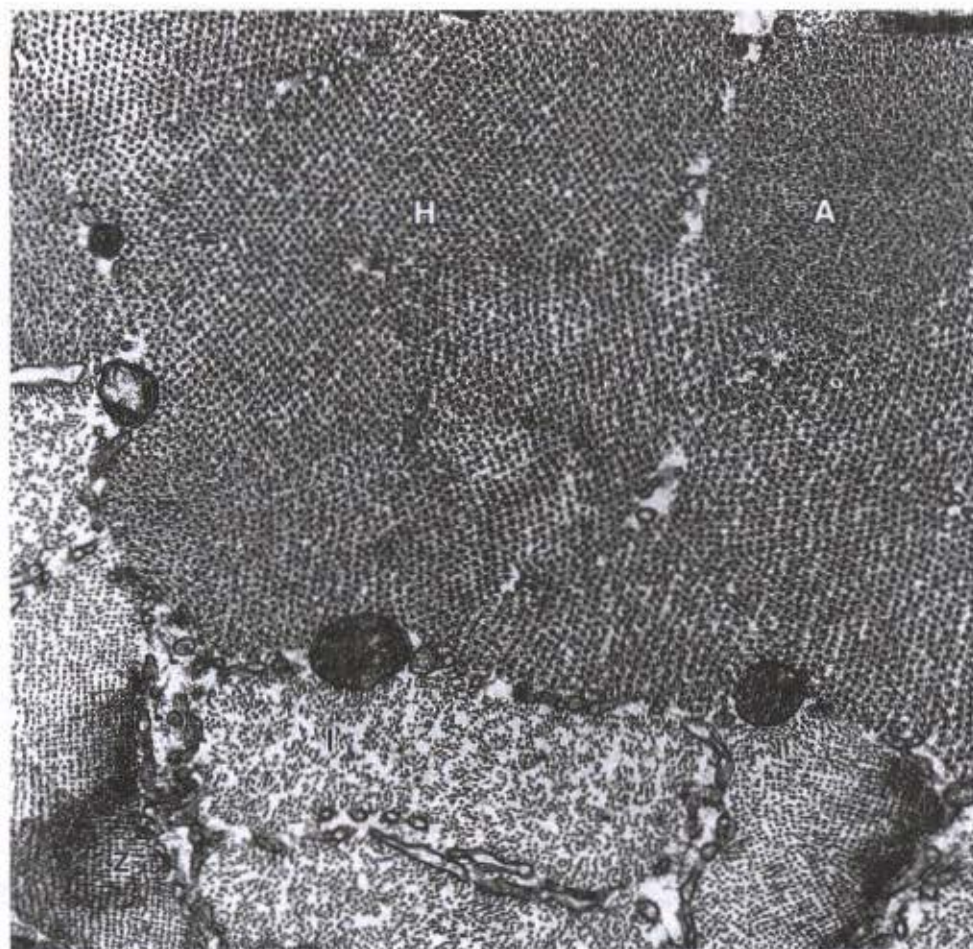



Fig. 10.12 Corte transversal das miofibrilas do músculo esquelético, mostrando alguns detalhes explicados na Fig. 10.11. I, banda I; A, banda A; H, banda H; Z, linha Z. 36.000×.

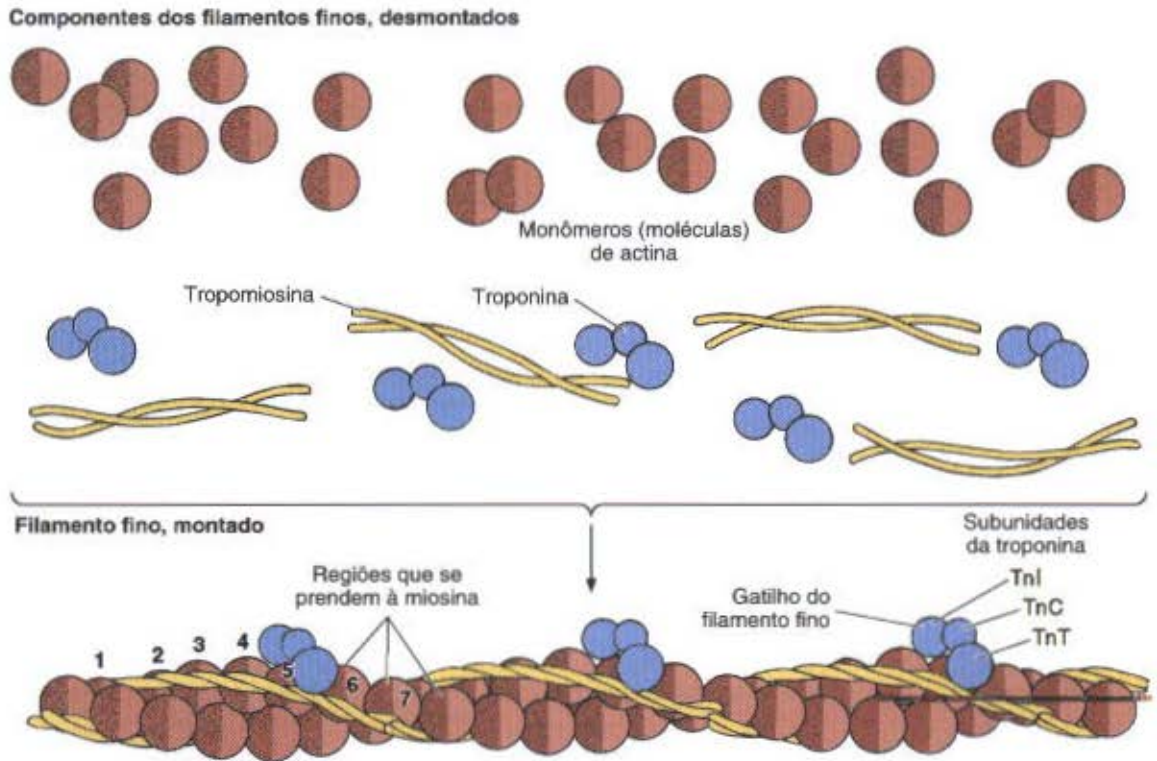



Fig. 10.13 Desenho esquemático mostrando as três principais proteínas (actina, tropomiosina e troponina) dos filamentos finos e estrutura desses filamentos. Em cima, as três proteínas isoladas e, embaixo, depois de polimerizadas. As moléculas (monômeros) d actina são polarizadas e polimerizam em uma direção certa. Observe que cada molécula de tropomiosina ocupa o sulco que corre ponde a sete moléculas de actina. Para cada molécula de tropomiosina existe uma de troponina composta de três polipeptídios gl bosos (TnI, TnC e TnT). Quando o músculo é estimulado, a molécula de troponina altera a sua forma, afundando a tropomiosina n seu sulco e liberando na actina os centros de atividade que se combinam com as cabeças da miosina. Por isso a troponina é chamad de gatilho da contração muscular.

que interage com a miosina. Os filamentos de actina ancorados perpendicularmente em cada lado da linha Z exibem polaridades opostas, em cada lado dessa linha.

A **tropomiosina** é uma molécula longa e fina, com cerca de 40 nm de comprimento, constituída por duas cadeias polipeptídicas uma enrolada na outra. As moléculas de tropomiosina unem-se umas às outras pelas extremidades, para formar filamentos que se localizam ao longo do sulco existente entre os dois filamentos de actina F (Fig. 10.13).

A **troponina** é um complexo de três subunidades: TnT, que se liga fortemente à tropomiosina; TnC, que tem grande afinidade pelos íons cálcio; e TnI, que cobre o sítio ativo da actina, onde ocorre a interação da actina com a miosina. Cada molécula de tropomiosina tem um local específico onde se prende um complexo (três subunidades) de troponina (Fig. 10.13).

A molécula de **miosina** é grande (massa molecular de 500 kDa). Tem forma de bastão com 20 nm de comprimento e 2-3 nm de diâmetro, sendo formada por dois peptídios enrolados em hélice (Fig. 10.14). Numa de suas extremidades a miosina apresenta uma saliência globular ou cabeça, que possui locais específicos para combinação com ATP e é dotada de atividade ATPásica. É nesta parte da molécula que tem lugar a hidrólise do ATP para liberar a energia usada na contração. Nesta parte também se encontra o local de combinação com a actina. Quando submetida a ligeira proteólise, a molécula de miosina pode ser dividid em dois fragmentos: **meromiosina leve** e **meromiosin pesada**. O fragmento leve corresponde à maior parte d porção em bastão da molécula, enquanto a pesada contér a saliência globular (cabeça) mais uma parte do bastão (Fi 10.11). As moléculas de miosina são dispostas nos filamer tos grossos de tal maneira que suas partes em bastão s sobrepõem e as cabeças situam-se para fora. A parte cer tral do sarcômero, que corresponde à **banda H**, represer ta uma região de sobreposição da miosina constituída ex clusivamente da parte em bastão das moléculas (Fig. 10.11

A microscopia eletrônica mostra a presença de ponte transversais entre os filamentos finos e os grossos. Esta pontes são formadas pela cabeça da miosina mais um pe queno segmento da parte alongada (bastão) da molécul A atividade ATPásica presente nas cabeças da miosir participa diretamente na transdução da energia química d ATP em energia mecânica, durante a contração muscula (Fig. 10.14).

Retículo Sarcoplasmático e Sistema de Túbulos Transversais

A contração muscular depende da disponibilidade de íor Ca^{2+} e o músculo se relaxa quando o teor desse íon se re duz no sarcoplasma. O **retículo sarcoplasmático** armaz

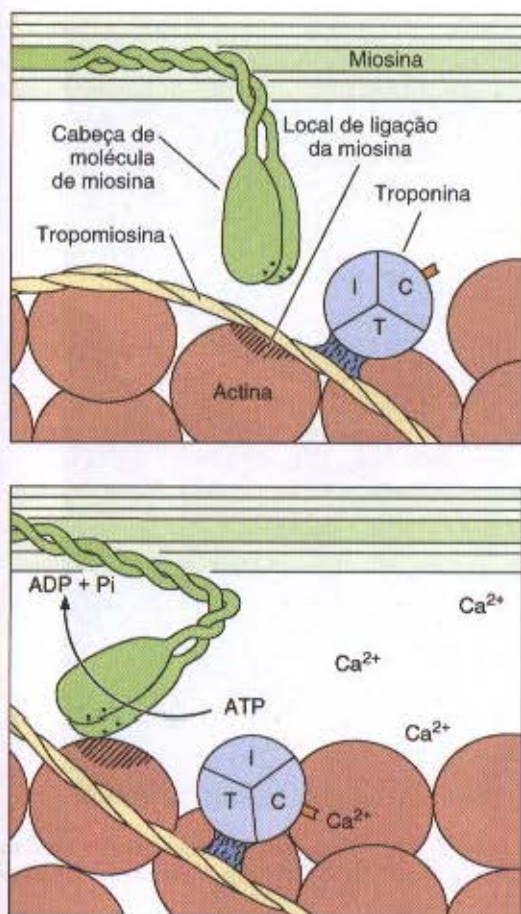



Fig. 10.14 A contração muscular se inicia pela combinação de Ca^{2+} com a subunidade TnC da troponina, o que expõe o local ativo da actina (área tracejada) que se combina com a miosina. Na etapa seguinte, a cabeça da miosina liga-se à actina e o ATP se decompõe em ADP e energia, produzindo o movimento da cabeça da miosina. Em conseqüência dessa modificação da miosina, o filamento fino desliza sobre o filamento grosso. Esse processo, que se repete muitas vezes durante um ciclo de contração, leva a uma sobreposição completa dos filamentos de actina e miosina e ao encurtamento da fibra muscular. (Reproduzido com permissão de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 20th ed. McGraw-Hill, 2001.)

na e regula o fluxo de íons Ca^{2+}. Esse retículo é uma rede de cisternas do retículo endoplasmático liso, que envolve grupos de miofilamentos, separando-os em feixes cilíndricos. Quando a membrana do retículo sarcoplasmático é despolarizada pelo estímulo nervoso, os canais de Ca^{2+} se abrem, e esses íons, que estavam depositados nas cisternas do retículo, difundem-se passivamente (sem gasto de energia), indo atuar sobre a troponina, possibilitando a formação de pontes entre a actina e a miosina. Quando cessa a despolarização, a membrana do retículo sarcoplasmático, por processo ativo (que consome energia), transfere Ca^{2+} para dentro das cisternas, o que interrompe a atividade contrátil.

A despolarização da membrana do retículo sarcoplasmático, que resulta na liberação de íons Ca^{2+}, inicia-se na **placa motora**, uma junção mioneural situada na superfície da fibra muscular, que será descrita adiante. A despolarização iniciada na superfície teria de se difundir através da espessura da fibra para efetuar a liberação de Ca^{2+} nas cisternas profundas do retículo sarcoplasmático. Nas fibras musculares mais calibrosas isto levaria a uma onda de contração lenta, de tal maneira que as miofibrilas periféricas contrair-se-iam antes que as situadas mais profundamente. O **sistema de túbulos transversais** ou **sistema T** (Fig. 10.15) é responsável pela contração uniforme de cada fibra muscular esquelética. Este sistema é constituído por uma rede de invaginações tubulares da membrana plasmática (sarcolema) da fibra muscular, cujos ramos vão envolver as junções das bandas A e I de cada sarcômero (Figs. 10.16 e 10.17).

Em cada lado de cada túbulo T existe uma expansão ou cisterna terminal do retículo sarcoplasmático. Este complexo, formado de um túbulo T e duas expansões do retículo sarcoplasmático, é conhecido como **tríade** (Figs. 10.10, 10.16 e 10.17). Na tríade, a despolarização dos túbulos T, derivados do sarcolema, é transmitida ao retículo sarcoplasmático.

Mecanismo da Contração

O sarcômero em repouso consiste em filamentos finos e grossos que se sobrepõem parcialmente. Durante o ciclo de contração os dois tipos de filamento conservam seus comprimentos originais. A contração deve-se ao deslizamento dos filamentos uns sobre os outros, o que aumenta o tamanho da zona de sobreposição entre os filamentos e diminui o tamanho do sarcômero.

A contração se inicia na faixa A, onde os filamentos finos e grossos se sobrepõem. Durante o ciclo de contração a actina e a miosina interagem da seguinte maneira: durante o repouso, ATP liga-se à ATPase das cabeças da miosina. Para atacar a molécula de ATP e libertar energia, a miosina necessita da actina, que atua como cofator. No músculo em repouso a miosina não pode associar-se à actina, devido à repressão do local de ligação pelo complexo troponina-tropomiosina fixado sobre o filamento de actina. Todavia, quando há disponibilidade de íons Ca^{2+} estes combinam-se com a unidade TnC da troponina. Isto muda a configuração espacial das três subunidades de troponina e empurra a molécula de tropomiosina mais para dentro do sulco da hélice de actina (Fig. 10.14). Em conseqüência, ficam expostos os locais de ligação da actina com a miosina, ocorrendo interação das cabeças da miosina com a actina. A combinação dos íons cálcio com a subunidade TnC corresponde à fase em que o complexo miosina-ATP é ativado. Como resultado da ponte entre a cabeça da miosina e a subunidade de actina, o ATP libera ADP, Pi (fosfato inorgânico) e energia. Ocorre uma deformação da cabeça e de parte do bastão da miosina, aumentando a curvatura da cabeça (Fig. 10.14). Como a actina está combinada com a miosina, o movimento da cabeça da miosina empurra o filamento da actina, promovendo seu deslizamento sobre o filamento de miosina.

Embora o filamento grosso possua um elevado número de cabeças de miosina, em cada momento da contração apenas um pequeno número de cabeças alinha-se com os locais de combinação da actina. À medida que as cabeças de miosina movimentam a actina, novos locais para formação das pontes actina-miosina aparecem. As pontes antigas de acti-

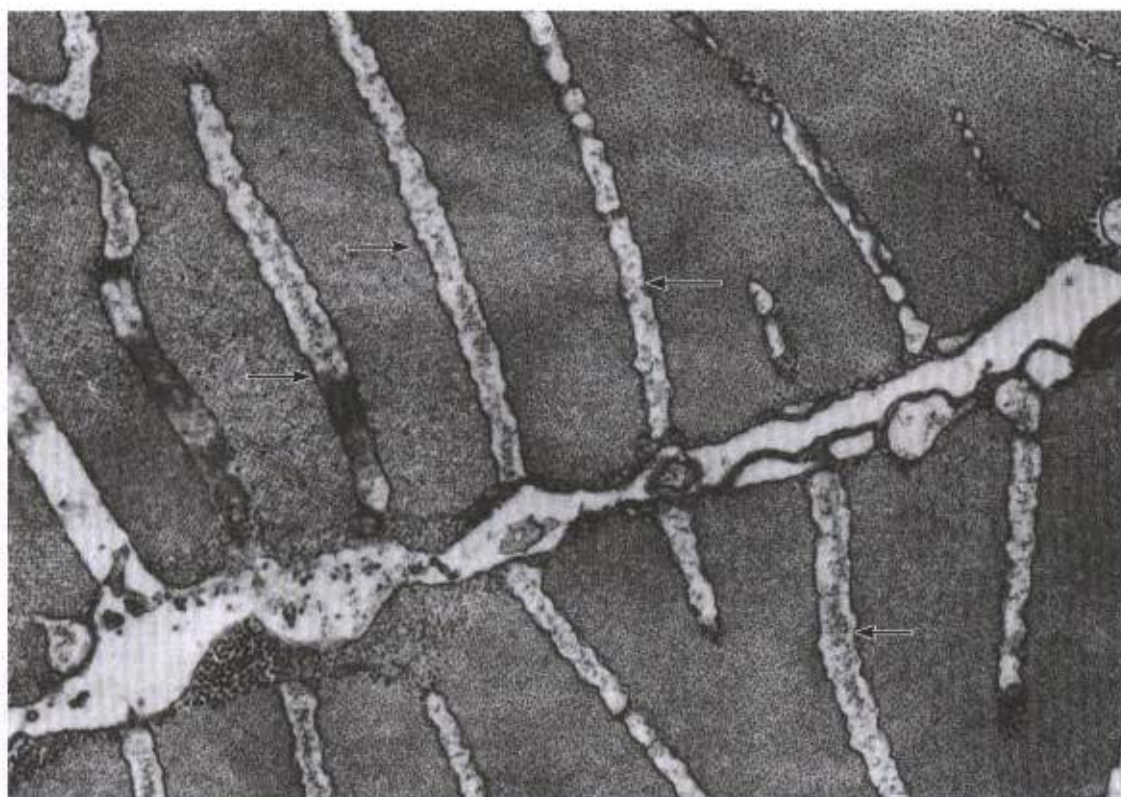



Fig. 10.15 Elétron-micrografia de corte transversal de músculo de peixe. A foto mostra a superfície de duas células limitando um espaço extracelular em forma de fenda. Observar as invaginações do sarcolema formando os túbulos do sistema T. Grânulos de glicogênio podem ser vistos na parte inferior esquerda da figura. 60.000×. (Cortesia de K.R. Porter.)

Fig. 10.16 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de músculo esquelético de macaco. Observar as mitocôndrias (M) entre os feixes de miofibrilas. As cabeças de seta indicam tríades – 2 em cada sarcômero – localizadas nas junções entre as bandas A e I. I, banda I; A, banda A; Z, linha Z. 40.000×. (Reproduzido com permissão de Junqueira LCU, Salles LMM: *Ultra-Estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

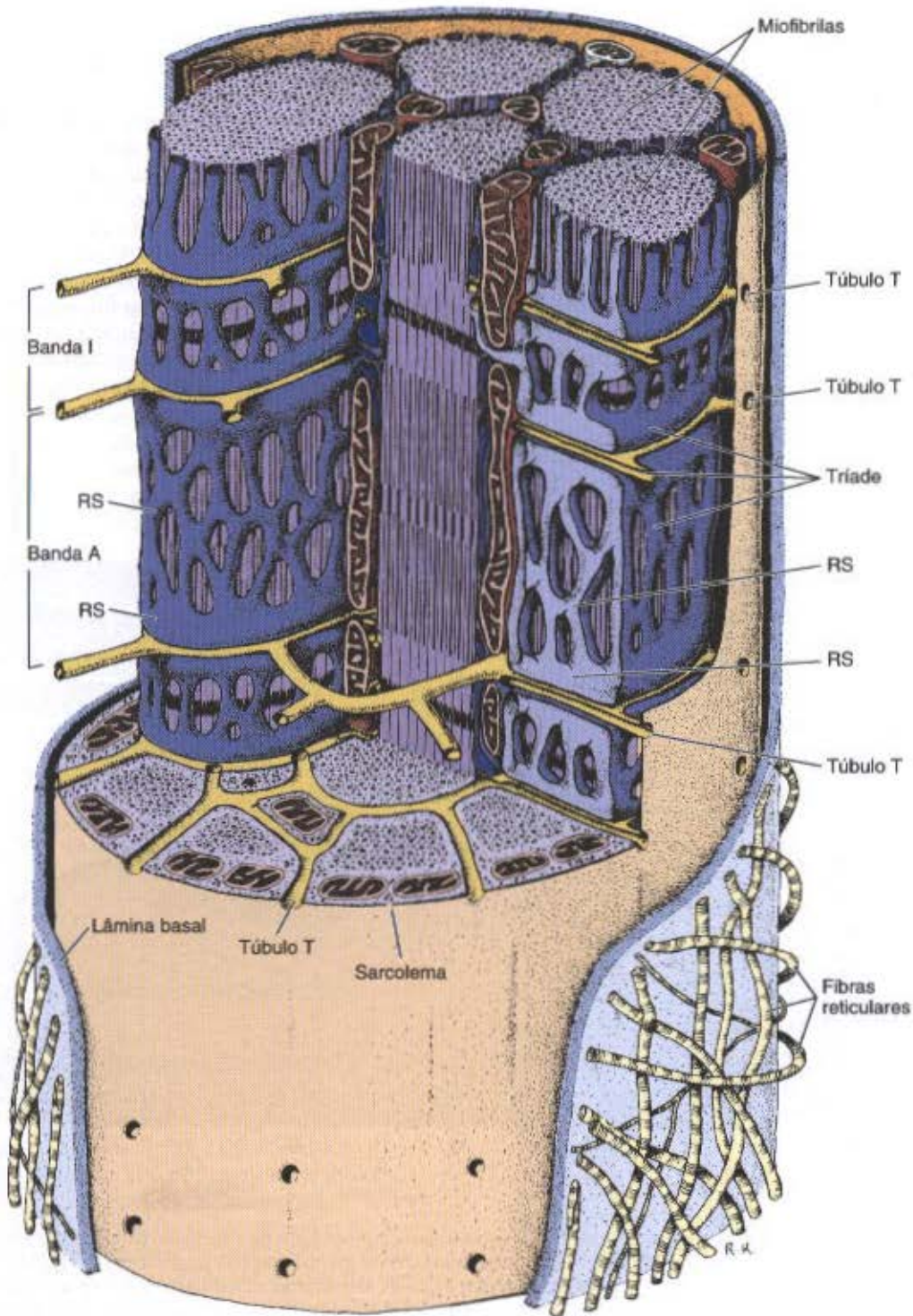



Fig. 10.17 Diagrama da ultra-estrutura de uma fibra muscular esquelética de mamífero. O sarcolema e as miofibrilas estão parcialmente cortados, para mostrar os seguintes componentes da fibra: invaginações do sistema T estão presentes ao nível de transição entre as bandas A e I, duas vezes em cada sarcômero. O sistema T associa-se às cisternas do retículo sarcoplasmático para formar tríades. Entre os feixes de miofibrilas existem numerosas mitocôndrias. A superfície de corte das miofibrilas mostra os filamentos finos e grossos. O sarcolema é envolvido por uma lâmina basal e por fibrilas reticulares. (Reproduzido com permissão de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

na-miosina só se desfazem depois que a miosina se une à nova molécula de ATP; esta ação determina também a volta da cabeça de miosina para sua posição primitiva, preparando-se para novo ciclo. Não existindo ATP, o complexo actina-miosina torna-se estável. Isto explica a rigidez muscular que ocorre logo após a morte (*rigor mortis*).

Uma única contração muscular é o resultado de milhares de ciclos de formação e destruição de pontes de actina-miosina. A atividade contrátil, que leva a uma sobreposição completa entre os filamentos finos e grossos, continua até que os íons Ca^{2+} sejam removidos e o complexo de troponina-tropomiosina cubra novamente o local de combinação da actina com a miosina.

Durante a contração a banda I diminui de tamanho, porque os filamentos de actina penetram na banda A (Fig. 10.18). Ao mesmo tempo, a banda H — parte da banda A contendo somente filamentos grossos — também se reduz, à medida que os filamentos finos se sobrepõem completamente aos grossos. Como resultado, cada sarcômero, e em conseqüência a fibra muscular inteira, sofrem encurtamento.

Inervação

A contração das fibras musculares esqueléticas é comandada por nervos motores que se ramificam no tecido conjuntivo do perimísio, onde cada nervo origina numerosos ramos. No local de contato com a fibra muscular, o ramo final do nervo perde sua bainha de mielina e forma uma dilatação que se coloca dentro de uma depressão da superfície da fibra muscular (Fig. 10.18). Esta estrutura chama-se **placa motora** ou **junção mioneural.** Neste local o axônio é recoberto por uma delgada camada de citoplasma das células de Schwann. O terminal axônico apresenta numerosas mitocôndrias e vesículas sinápticas com o neurotrans-

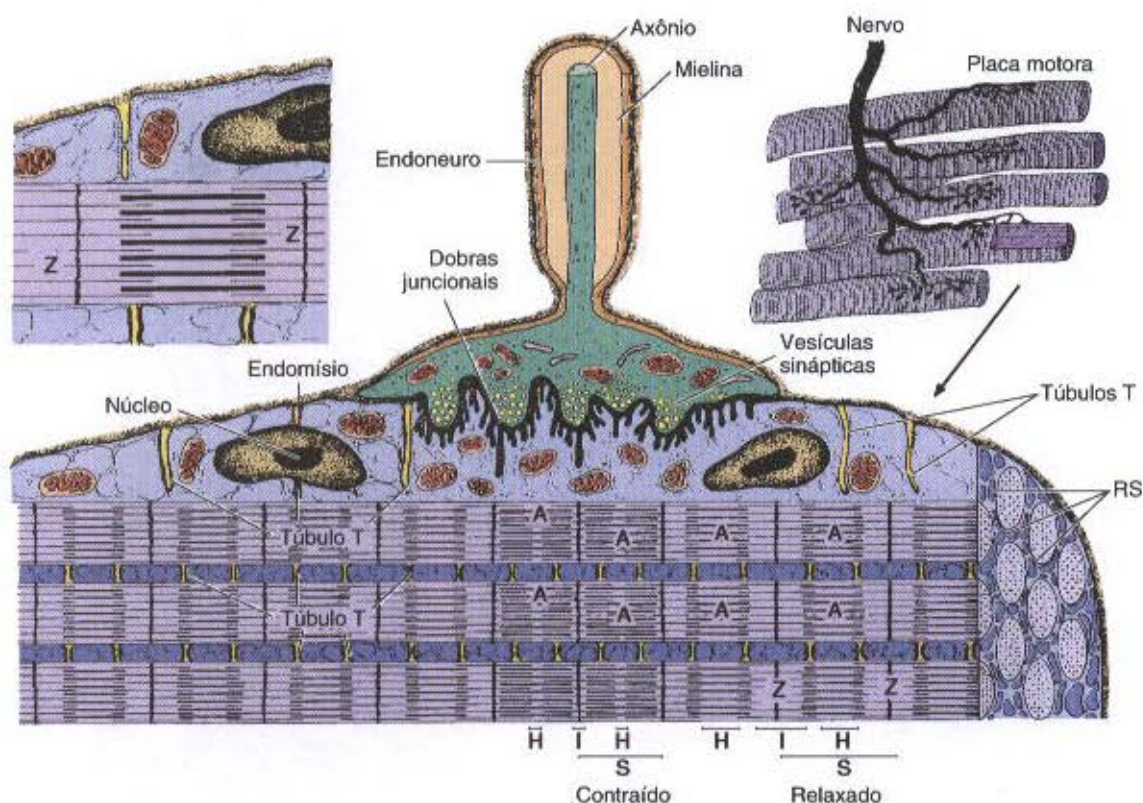



Fig. 10.18 Desenhos esquemáticos representando a ultra-estrutura e o mecanismo de contração no músculo esquelético. No desenho acima, à direita, observam-se as ramificações de um pequeno nervo terminando nas placas motoras. Um fragmento de fibra muscular com parte da placa está representado no desenho do meio. Nota-se aí o axônio envolto por mielina, em torno da qual existe uma membrana de conjuntivo. O axônio dilata-se na sua porção terminal, onde se observa um acúmulo de mitocôndrias e de vesículas sinápticas. O endoneuro se adelgaça e se confunde com o endomísio. O sarcolema, na porção que entra em contato com a terminação dilatada do axônio, apresenta-se pregueado. Quando se dá a contração, os filamentos de actina deslizam para o centro dos sarcômeros e, em conseqüência, com exceção da faixa A, todas as faixas e o sarcômero diminuem de tamanho. A distância entre as estrias Z (que dá o comprimento de um sarcômero) diminui, o que leva ao encurtamento da miofibrila e à contração do músculo. Entre as miofibrilas notam-se mitocôndrias e retículo sarcoplasmático (RS). Este último estabelece íntimo contato com o sistema T. O desenho à esquerda e acima mostra um sarcômero em maior aumento, com os seus filamentos, retículo sarcoplasmático e sistema T. A contração muscular se inicia graças à liberação de acetilcolina na terminação nervosa. Em conseqüência, ocorre um aumento na permeabilidade do sarcolema, processo este que se propaga, inclusive, penetrando pelo sistema T e transferindo-se ao retículo sarcoplasmático. Devido ao aumento da permeabilidade do retículo sarcoplasmático, há saída passiva (sem gasto de energia) de íons cálcio do seu interior, indo desencadear o processo da contração muscular. Em etapa posterior, os íons são devolvidos às cisternas do retículo sarcoplasmático, graças a um mecanismo de transporte ativo, com gasto de ATP.

missor acetilcolina. Na junção, o sarcolema forma as dobras juncionais. O sarcoplasma abaixo dessas dobras contém núcleos da fibra muscular, numerosas mitocôndrias, ribossomos e grânulos de glicogênio.

Quando uma fibra do nervo motor recebe um impulso nervoso, o terminal axônico libera acetilcolina, que se difunde através da fenda sináptica e vai se prender aos receptores situados no sarcolema das dobras juncionais. A ligação com o neurotransmissor faz o sarcolema ficar mais permeável ao sódio, o que resulta na despolarização do sarcolema. O excesso de acetilcolina é hidrolisado pela **colinesterase** presente na fenda sináptica. A destruição da acetilcolina é necessária para evitar o contato prolongado do neurotransmissor com os receptores do sarcolema.

A despolarização iniciada na placa motora propaga-se ao longo da membrana da fibra muscular e penetra na profundidade da fibra através do sistema de túbulos transversais. Em cada tríade o sinal despolarizador passa para o retículo sarcoplasmático e resulta na liberação de Ca^{2+}, que inicia o ciclo de contração. Quando a despolarização termina, o Ca^{2+} é transportado ativamente de volta para as cisternas do retículo sarcoplasmático e a fibra muscular se relaxa.

APLICAÇÃO MÉDICA

A ***myasthenia gravis*** (miastenia) é uma doença auto-imune caracterizada por fraqueza muscular progressiva, devido à redução na quantidade e, sobretudo, na eficiência dos receptores para acetilcolina localizados no sarcoplasma das junções mioneurais (placas motoras). A ineficiência dos receptores para acetilcolina é causada por anticorpos circulantes no sangue que se ligam a esses receptores, impedindo a comunicação entre o nervo e a fibra muscular. As fibras musculares tentam corrigir o defeito, fagocitando e digerindo nos lisossomos os receptores bloqueados pelo anticorpo e produzindo novos receptores para substituir os inativados, porém os novos receptores logo são inativados também pelo anticorpo presente no sangue. Por isso a doença, embora tenha uma duração longa, é sempre progressiva.

Uma fibra nervosa pode inervar uma única fibra muscular ou então ramificar-se e inervar até 160 ou mais fibras. A fibra nervosa e as fibras musculares por ela inervadas formam uma **unidade motora**. A fibra muscular não é capaz de graduar sua contração. Uma fibra ou se contrai com toda intensidade, ou não se contrai. As variações na força de contração do músculo são devidas às variações no número de fibras que se contraem num determinado momento. Uma vez que os músculos podem ser divididos em unidades motoras, o disparo de uma única célula nervosa determina uma contração cuja força é proporcional ao número de fibras musculares inervadas pela unidade motora. Deste modo, o número de unidades motoras acionadas e o tamanho de cada unidade controlam a intensidade da contração do músculo. O tamanho das unidades motoras tem relação com a delicadeza de movimentos requerida do músculo. Por exemplo, como os músculos oculares executam movimentos muito precisos, cada uma de suas fibras é inervada por uma única fibra nervosa. O contrário acontece com os músculos maiores, como os da perna, que executam movimentos menos precisos. Nesses músculos, uma única fibra nervosa se ramifica profusamente e inerva muitas fibras musculares, havendo unidades motoras com mais de 100 fibras musculares.

Fusos Musculares e Corpúsculos Tendíneos de Golgi

Todos os músculos estriados esqueléticos contêm receptores que captam modificações no próprio músculo (proprioceptores) denominados **fusos musculares** (Fig. 10.19). Essas estruturas são constituídas por uma cápsula de tecido conjuntivo que delimita um espaço contendo fluido e fibras musculares modificadas, denominadas **fibras intrafusais**, umas longas e espessas e outras menores e mais delgadas. Diversas fibras nervosas sensoriais penetram os fusos musculares, onde detectam modificações no comprimento (distensão) das fibras musculares extrafusais (fibras comuns do músculo) e transmitem essa informação para a medula espinhal. Neste órgão são ativados diversos mecanismos reflexos de complexidade variável que atuam sobre certos grupos musculares, participando do mecanismo de controle da postura e da coordenação de

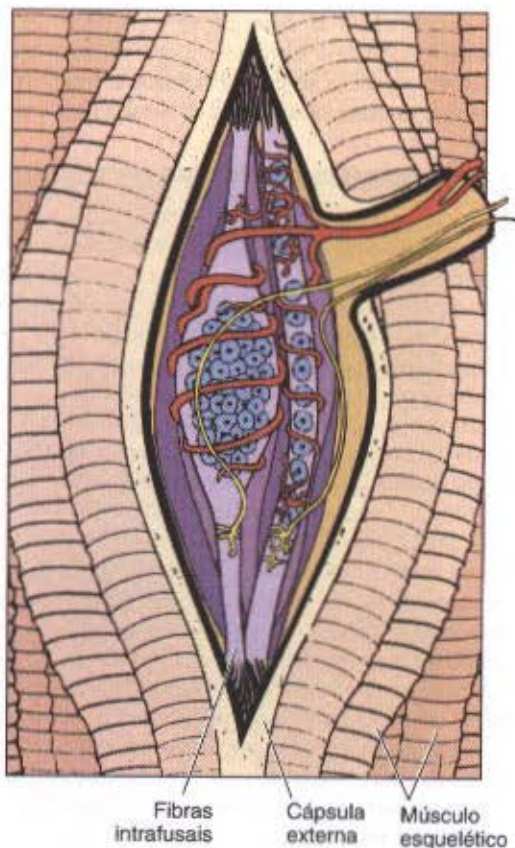



Fig. 10.19 Fuso muscular mostrando fibras nervosas aferentes e eferentes (em relação ao sistema nervoso central) que fazem sinapses com fibras musculares intrafusais (fibras musculares esqueléticas modificadas). Notar o terminal nervoso complexo nas fibras intrafusais e os dois tipos de fibras. Um tipo tem pequeno diâmetro e o outro tem uma dilatação contendo muitos núcleos. Os fusos musculares participam do controle da postura corporal e coordenam a contração de músculos que se opõem.

Fig. 10.20 Corpúsculo tendíneo de Golgi. Esta estrutura capta informação sobre a diferença de tensão entre os tendões e transmite essa informação para o sistema nervoso central, onde elas são processadas e participam da coordenação da intensidade das contrações musculares.

músculos opostos durante as atividades motoras, como caminhar ou correr, por exemplo.

Nas proximidades da inserção muscular, os tendões apresentam feixes de fibras colágenas encapsuladas, onde penetram fibras nervosas sensoriais, constituindo-se os **corpúsculos tendíneos de Golgi** (Fig. 10.20). Estas estruturas são proprioceptivas (captam estímulos gerados no próprio organismo) e respondem às diferenças tensionais exercidas pelos músculos sobre os tendões. Essas informações são transmitidas ao sistema nervoso central e participam do controle das forças necessárias aos diversos movimentos.

Sistema de Produção de Energia

A célula muscular esquelética é adaptada para a produção de trabalho mecânico intenso e descontínuo, necessitando de depósitos de compostos ricos em energia. A energia que pode ser mobilizada com mais facilidade é a acumulada em ATP e fosfocreatina, ambos compostos ricos em energia nas ligações fosfato, e são armazenados na célula muscular. Existe também energia nos depósitos sarcoplasmáticos de glicogênio. O tecido muscular obtém energia para formar ATP e fosfocreatina, a partir dos ácidos graxos e da glicose. As moléculas de ácidos graxos são rompidas pelas enzimas da ß-oxidação, localizadas na matriz mitocondrial. O acetato produzido é oxidado pelo ciclo do ácido cítrico, sendo a energia resultante armazenada em ATP (ver Cap. 2). Quando o músculo exerce atividade intensa, pode haver insuficiência de oxigênio, e a célula recorre ao metabolismo anaeróbio da glicose (glicólise), com produção de ácido lático. O excesso de ácido lático pode causar cãibras, com intensa dor muscular.

De acordo com sua estrutura e composição molecular, as fibras musculares esqueléticas podem ser identificadas como **tipo I** ou fibras lentas e **tipo II**, ou fibras rápidas. As fibras do tipo I são ricas em sarcoplasma contendo mioglobina e têm cor vermelho-escura. Estas fibras são adaptadas para contrações continuadas. Sua energia é obtida principalmente dos ácidos graxos que são metabolizados nas mitocôndrias. As fibras do tipo II são adaptadas para contrações rápidas e descontínuas. Elas contêm pouca mioglobina e, por isso, são de cor vermelho-clara. As fibras do tipo II podem ser subdivididas nos tipos IIA, IIB e IIC, de acordo com suas características funcionais e bioquímicas. As fibras do tipo IIB são as mais rápidas e dependem principalmente da glicólise como fonte de energia. Esta classificação das fibras musculares é importante para a caracterização das doenças musculares (miopatias) nas biópsias de tecido muscular.

Nos humanos, os músculos esqueléticos geralmente apresentam diferentes proporções desses tipos de fibras, conforme o músculo considerado. A diferenciação das fibras musculares nos tipos vermelho, branco e intermediário é controlada pelos nervos. Quando se cortam, em experimentos com animais, os nervos das fibras brancas e vermelhas e se faz reimplante cruzado, as fibras musculares mudam seu caráter durante a regeneração, seguindo a nova inervação recebida.

Outros Componentes do Sarcoplasma

O sarcoplasma contém grânulos de glicogênio que constitui 0,5-1% do peso do músculo e servem como depósito de energia. Outro componente do sarcoplasma é a mioglobina (Fig. 10.21), uma proteína parecida com a hemoglobina

Fig. 10.21 Corte da língua, um órgão com muitas fibras musculares esqueléticas. Estas fibras aparecem na cor castanha porque o corte foi tratado por técnica imunocitoquímica para mioglobina. As áreas claras contêm tecido conjuntivo. Na parte mais superior da fotomicrografia nota-se o epitélio estratificado queratinizado que reveste a língua. Os núcleos celulares estão corados pela hematoxilina. Pequeno aumento.

e que é responsável pela cor vermelho-escura de algumas fibras musculares. A mioglobina serve de depósito de oxigênio, existindo em grande quantidade nos músculos dos mamíferos que vivem no oceano e mergulham constantemente, como focas e baleias. Os músculos que executam atividades prolongadas também são vermelhos e têm muita mioglobina, como, por exemplo, o músculo peitoral das aves migradoras.

As fibras musculares esqueléticas têm pequenas quantidades de retículo endoplasmático rugoso e de ribossomos, um aspecto que coincide com a reduzida síntese protéica nesse tecido.

MÚSCULO CARDÍACO

O músculo do coração é constituído por células alongadas e ramificadas, com aproximadamente 15 μm de diâmetro por 85-100 μm de comprimento, que se prendem por meio de junções intercelulares complexas. Essas células apresentam estriações transversais semelhantes às do músculo esquelético, mas, ao contrário das fibras esqueléticas que são multinucleadas, as fibras cardíacas possuem apenas um ou dois núcleos centralmente localizados (Fig. 10.22). As fibras cardíacas são circundadas por uma delicada bainha de tecido conjuntivo, equivalente ao endomísio do músculo esquelético, que contém abundante rede de capilares sanguíneos.

Uma característica exclusiva do músculo cardíaco é a presença de linhas transversais fortemente coráveis que aparecem em intervalos irregulares ao longo da célula (Fig. 10.22). Estes **discos intercalares** são complexos juncionais encontrados na interface de células musculares adjacentes (Figs. 10.23 a 10.26). Essas junções aparecem como linhas retas ou exibem um aspecto em escada. Nas partes em escada, distinguem-se duas regiões: a parte transversal, que cruza a fibra em ângulo reto, e a parte lateral, caminhando paralelamente aos miofilamentos. Nos discos intercalares encontram-se três especializações juncionais principais (Fig. 10.26): zônula de adesão, desmossomos e junções comunicantes. As zônulas de adesão representam a principal especialização da membrana da parte transversal do disco, estão presentes também nas partes laterais e servem para ancorar os filamentos de actina dos sarcômeros terminais. Os desmossomos unem as células musculares cardíacas, impedindo que elas se separem durante a atividade contrátil. Nas partes laterais dos discos encontram-se junções comunicantes responsáveis pela continuidade iônica entre células musculares vizinhas. Do ponto de vista funcional, a passagem de íons permite que cadeias de células musculares se comportem como se fossem um sincício, pois o sinal para a contração passa como uma onda de uma célula para a outra.

A estrutura e a função das proteínas contráteis das células musculares cardíacas são praticamente as mesmas descritas para o músculo esquelético. Todavia, no músculo cardíaco o sistema T e o retículo sarcoplasmático não são tão bem organizados como no músculo esquelético. Na

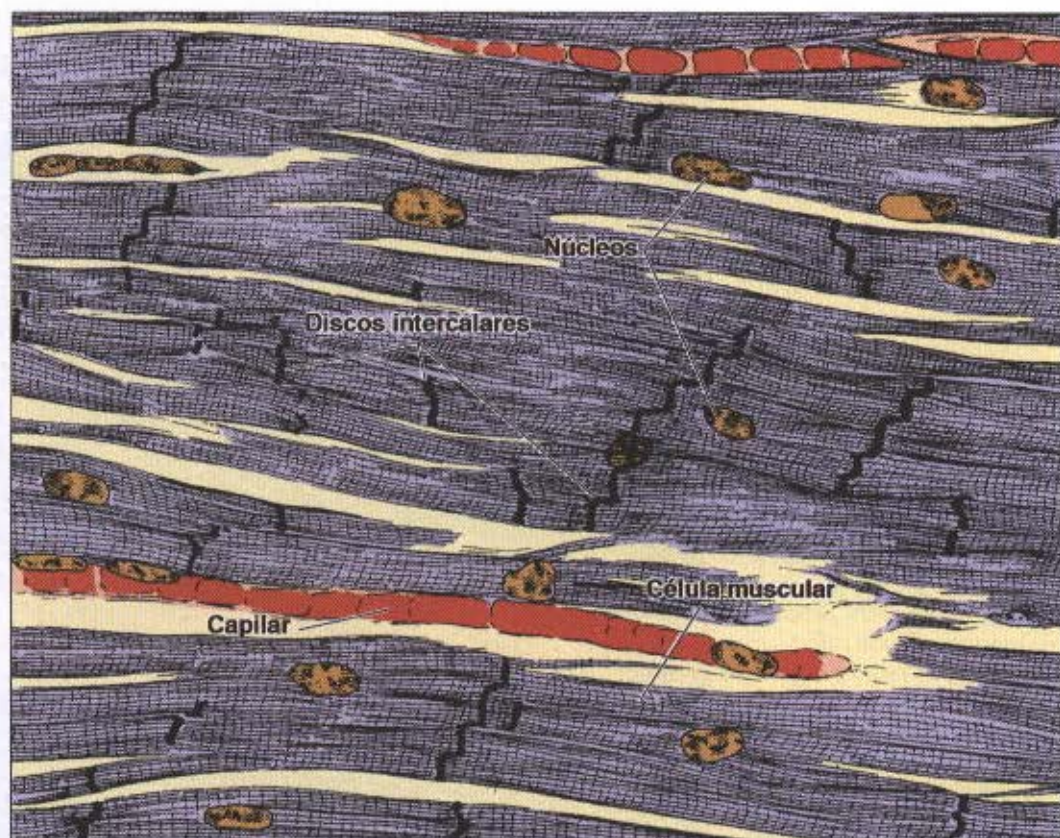



Fig. 10.22 Desenho de um corte de músculo cardíaco. Observar os núcleos celulares centrais, as células musculares ramificadas, as estriações transversais e os discos intercalares (típicos deste músculo).

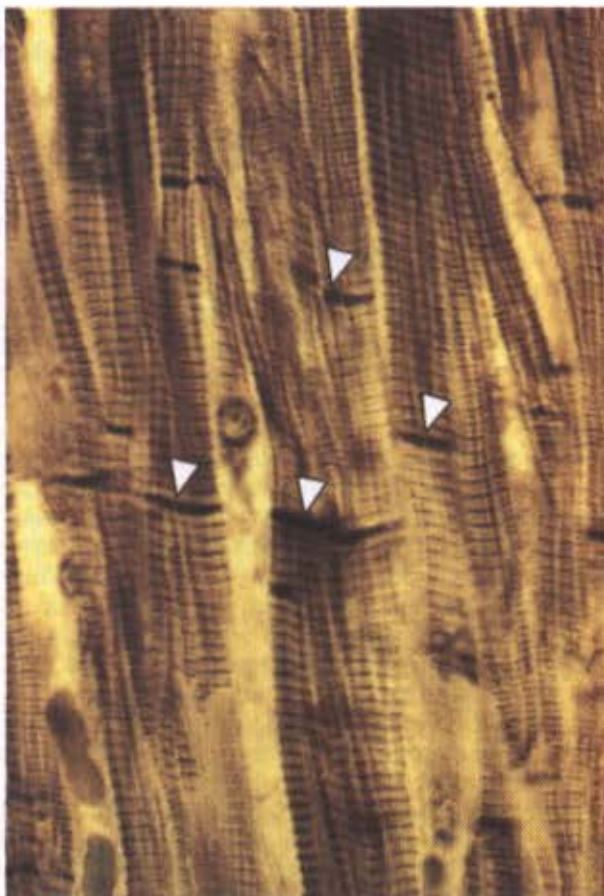



Fig. 10.23 Fotomicrografia de músculo cardíaco. Notar a estriação transversal e os discos intercalares (cabeças de seta).

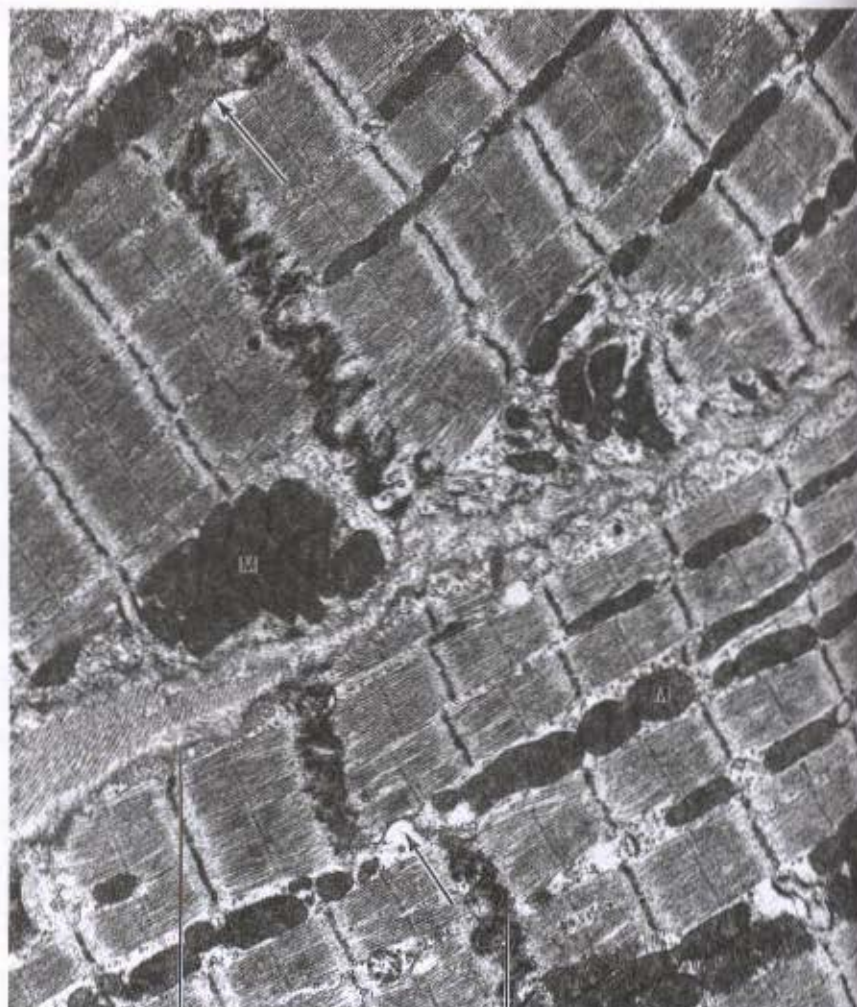
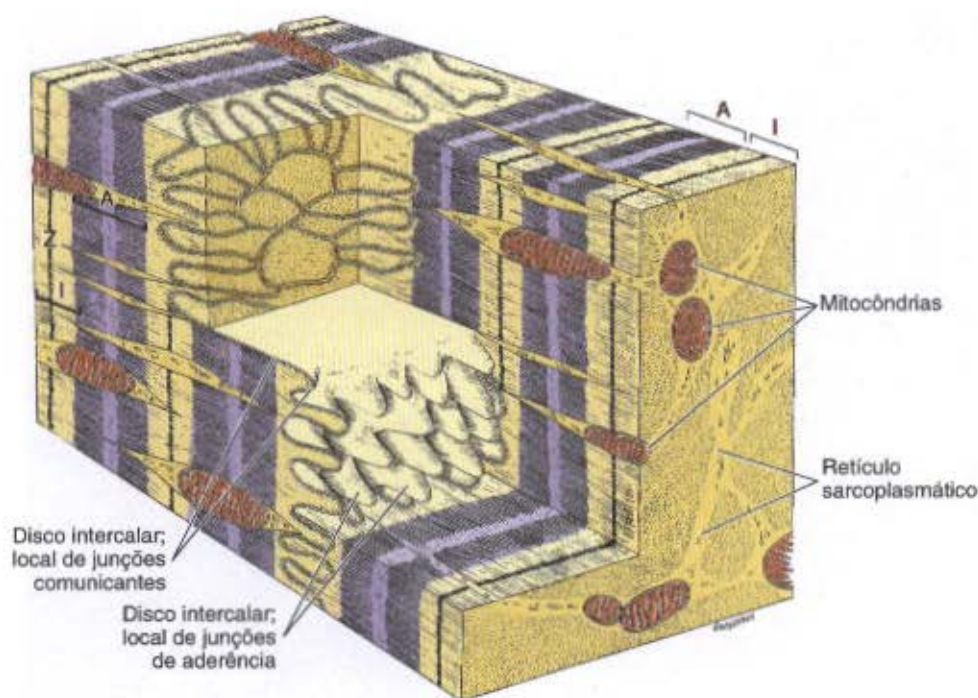



Fig. 10.24 Cortes longitudinais de parte de duas células musculares cardíacas. A parte dos discos intercalares orientada transversalmente às células musculares consiste em *fascia adherens* e desmossomos. Há diversas mitocôndrias (M). Entre as duas células observam-se fibras reticulares. 18.000×. (Reproduzido com permissão de Junqueira LCU, Salles LMM: *Ultra-estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

ig. 10.25 Ultra-estrutura do músculo cardíaco na região do disco intercalar. O contato entre duas células contíguas se caracteriza or irregularidades que se imbricam na região transversal. No plano paralelo às fibras, o contato é liso. Essa alternância de zonas ansversais e longitudinais forma os discos intercalares que se observam ao microscópio óptico. A, banda A; I, banda I; Z, linha Z. Redesenhado e reproduzido com permissão de Marshall JM: The heart. In: *Medical Physiology*, 13th ed. vol 2. Mountcastle VB (edi-r). Mosby, 1974.)

usculatura dos ventrículos os túbulos T são maiores do ue no músculo esquelético. Os túbulos T cardíacos se lo-lizam na altura da banda Z e não na junção das bandas e I, como acontece no músculo esquelético. Por isso, no úsculo cardíaco existe apenas uma expansão de túbulo por sarcômero e não duas, como ocorre no músculo esquelético. O retículo sarcoplasmático não é tão desenvolvido e distribui-se irregularmente entre os miofilamentos.

Zônula de adesão
Desmossomo
A
B
A
C
B
A
Junção comunicante

g. 10.26 Junções que constituem os discos intercalares. Zônulas aderência (A) situadas na parte transversal do disco prendem plasmalema os filamentos de actina dos sarcômeros terminais. smossomos (B), encontrados principalmente na parte transver-l do disco, unem as células impedindo sua separação durante contrações. Junções comunicantes (C) localizadas longitudinal-nte, onde as trações são menores, permitem a passagem de íons uma célula para a outra, facilitando a propagação da despola-ação da membrana, que promove a contração muscular.

As tríades não são freqüentes nas células cardíacas, pois os túbulos T geralmente associam-se apenas a uma expansão lateral do retículo sarcoplasmático. Por isso, ao microscópio eletrônico, uma das características do músculo cardíaco é a presença de **díades**, constituídas por um túbulo T e uma cisterna do retículo sarcoplasmático. As tríades do músculo esquelético são constituídas por um túbulo T e duas cisternas do retículo sarcoplasmático.

O músculo cardíaco contém numerosas mitocôndrias (Figs. 10.24 e 10.27), que ocupam aproximadamente 40% do volume citoplasmático, o que reflete o intenso metabolismo aeróbio desse tecido. Em comparação, no músculo esquelético as mitocôndrias ocupam apenas cerca de 2% do volume do citoplasma. O músculo cardíaco armazena ácidos graxos sob a forma de triglicerídeos encontrados nas gotículas lipídicas do citoplasma de suas células. Existe pequena quantidade de glicogênio, que fornece glicose quando há necessidade. As células musculares cardíacas podem apresentar grânulos de lipofuscina, localizados principalmente próximo às extremidades dos núcleos celulares. A lipofuscina é um pigmento que aparece nas células que não se multiplicam e têm vida longa.

As fibras cardíacas apresentam grânulos secretores (Fig. 10.28) recobertos por membrana, medindo 0,2-0,3 µm e localizados próximo aos núcleos celulares, na região do aparelho de Golgi. Esses grânulos são mais abundantes nas células musculares do átrio esquerdo (cerca de 600 grânulos por célula) mas existem também no átrio direito e nos

Fig. 10.27 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de músculo cardíaco. Observe a estriação e a alternância entre feixes de miofilamentos e mitocôndrias ricas em cristas e muito elétron-densas. Note também o retículo sarcoplasmático, uma especialização do retículo endoplasmático liso (RS). 30.000×.

Fig. 10.28 Micrografia eletrônica mostrando parte de uma célula de músculo cardíaco atrial, com grânulos contendo hormônio natriurético que aumenta a eliminação de sódio pela urina e baixa a pressão arterial. Cortesia do Prof. J.C. Nogueira.

ventrículos. São grânulos que contêm a molécula precursora do hormônio ou peptídeo atrial natriurético (ANP, *Atrial Natriuretic Peptide*). Este hormônio atua nos rins aumentando a eliminação de sódio (**natriurese**) e água (**diurese**) pela urina. O hormônio natriurético tem ação oposta à da aldosterona, um hormônio antidiurético que atua sobre os rins promovendo a retenção de sódio e água. Enquanto a aldosterona aumenta a pressão arterial, o hormônio natriurético tem efeito contrário, fazendo baixar a pressão arterial.

No coração existe uma rede de células musculares cardíacas modificadas, acopladas às outras células musculares do órgão, que têm papel importante na geração e condução do estímulo cardíaco, de tal modo que as contrações dos átrios e ventrículos ocorrem em determinada seqüência, permitindo ao coração exercer com eficiência sua função de bombeamento do sangue. Esse sistema será estudado no Cap. 11.

MÚSCULO LISO

O músculo liso é formado pela associação de células longas, mais espessas no centro e afilando-se nas extremidades, com núcleo único e central (Fig. 10.29). O tamanho da célula muscular lisa pode variar de 20 μm na parede dos pequenos vasos sanguíneos até 500 μm no útero grávido. Durante a gravidez, aumenta muito o número (hiperplasia) e o tamanho (hipertrofia) das fibras musculares do útero.

As células musculares lisas são revestidas por lâmina basal e mantidas juntas por uma rede muito delicada de

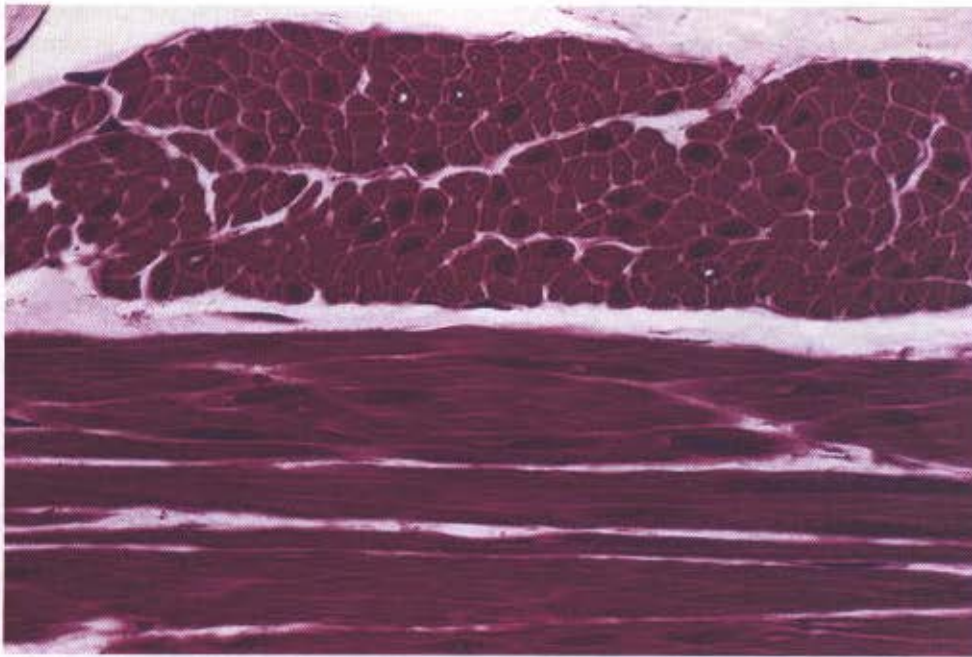



Fig. 10.29 Fotomicrografia de células musculares lisas em corte transversal (acima) e em corte longitudinal (embaixo). Notar que os núcleos se localizam no centro das células. Os núcleos de muitas células não foram incluídos no corte. Coloração pela pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

fibras reticulares (Figs. 10.30 a 10.32). Essas fibras amarram as células musculares lisas umas às outras, de tal maneira que a contração simultânea de apenas algumas ou de muitas células se transforme na contração do músculo inteiro.

O sarcolema dessas células apresenta grande quantidade de depressões com o aspecto e as dimensões das vesículas de pinocitose, denominadas **cavéolas**. As cavéolas contêm íons Ca^{2+} que serão utilizados para dar início ao processo de contração. Freqüentemente, duas células musculares lisas adjacentes formam junções comunicantes, que participam da transmissão do impulso de uma célula para outra. A região justanuclear do sarcoplasma apresenta

Fig. 10.30 Esquema tridimensional de um pedaço de músculo liso. As células são circundadas por fibras reticulares, que prendem as células umas às outras. Observar que, no corte transversal, as células mostram diferentes diâmetros (conforme a altura em que foram cortadas) e que em muitas o corte não apanhou os núcleos.

algumas mitocôndrias, cisternas do retículo endoplasmático rugoso, grânulos de glicogênio e o aparelho de Golgi pouco desenvolvido. As células musculares lisas apresentam os **corpos densos**, estruturas densas aos elétrons, que aparecem escuras nas micrografias eletrônicas. Os corpos densos se localizam principalmente na membrana dessas células, porém existem também no citoplasma. Esses corpos, como será explicado adiante neste capítulo, têm importante papel na contração das células musculares lisas.

Embora dependa do deslizamento de filamentos de actina e de miosina, o mecanismo molecular de contração do músculo liso é diferente do observado nos músculos estriados esquelético e cardíaco.

Existem no sarcoplasma das células musculares lisas filamentos de actina estabilizados pela combinação com tropomiosina, porém não existem sarcômeros nem troponina. Os filamentos de miosina só se formam no momento da contração. Essas células musculares contêm miosina II, cujas moléculas se conservam enrodilhadas, exceto quando combinadas com um radical fosfato, quando se estira em filamento. Nos outros tecidos musculares a miosina é do tipo I e existe permanentemente estirada, constituindo os filamentos grossos.

A contração nas células musculares lisas tem lugar da maneira descrita sumariamente a seguir.

- Sob o estímulo do sistema nervoso autônomo, íons Ca^{2+} migram das cavéolas, portanto do meio extracelular, para o sarcoplasma (citossol), pois não existe retículo sarcoplasmático no músculo liso. É no retículo sarcoplasmático que os outros dois tipos de tecido muscular armazenam íons cálcio.
- Os íons Ca^{2+} se combinam com as moléculas de calmodulina, uma proteína com afinidade para esses íons. O

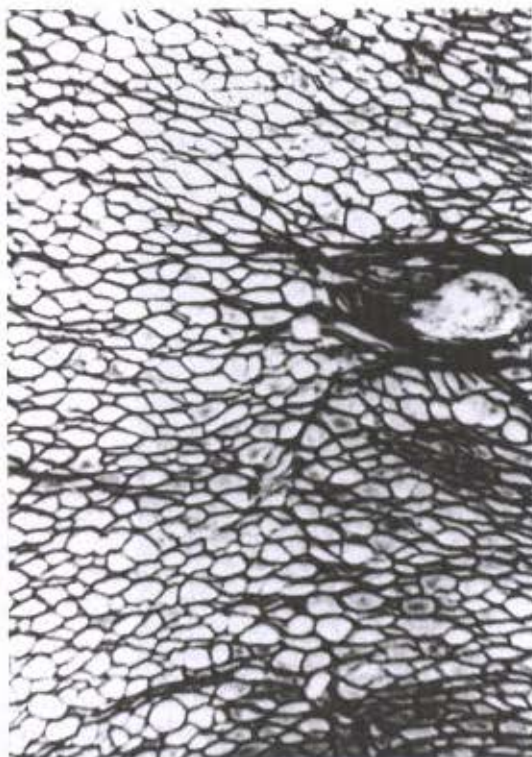



Fig. 10.31 Fotomicrografia de corte transversal de músculo liso impregnado pela prata para demonstrar fibras reticulares. Estas fibras formam uma trama envolvendo as células musculares, que não se coram pela técnica empregada. À direita, vê-se uma arteríola envolvida por fibras colágenas.

complexo calmodulina–Ca^{2+} ativa a enzima cinase da cadeia leve da miosina II. A enzima ativada fosforila as moléculas de miosina II. Uma vez fosforiladas, essas moléculas se distendem, tomando a forma filamentosa, e deixam descobertos os sítios que têm atividade de ATPAse, e se combinam com a actina. Esta combinação libera energia do ATP, que promove a deformação da cabeça da molécula de miosina II e o deslizamento dos filamentos de actina e de miosina II uns sobre os outros, como ocorre nos dois outros tipos de tecido muscular. Essas proteínas motoras (actina e miosina II) estão ligadas a filamentos intermediários de desmina e de vimentina que, por sua vez, se prendem aos corpos densos da membrana da célula. Isto provoca a contração da célula como um todo (Fig. 10.33). Os corpos densos contêm α-actinina e são comparáveis às linhas Z dos músculos esquelético e cardíaco.

Outros fatores além dos íons cálcio ativam a cinase da cadeia leve da miosina II e assim estimulam a contração das células musculares lisas. A contração pode ser promovida pelo aumento sarcoplasmático de AMP-cíclico (cAMP), que ativa a cinase da cadeia leve da miosina II e a fosforilação dessa miosina. Os hormônios sexuais atuam dessa maneira sobre o músculo liso do útero. Os estrógenos, combinando-se com receptores específicos, aumentam o teor de cAMP nas células musculares lisas do útero, estimulando a contração dessas células, enquanto a progesterona tem efeito oposto: ativa receptores que diminuem o teor de cAMP e relaxa o músculo liso do útero.

A célula muscular lisa, além da sua capacidade contrátil, pode também sintetizar colágeno do tipo III (fibras re-

Fig. 10.32. Elétron-micrografia de corte transversal de músculo liso. Observar o diâmetro variável das células, conforme a posição em que foram cortadas, a abundância de vesículas citoplasmáticas logo abaixo da membrana plasmática e a relativa escassez de mitocôndrias (M). Entre as células, fibras de colágeno (fibras reticulares) cortadas transversal ou obliquamente. Abaixo, um pequeno nervo amielínico (N). 27.500×.

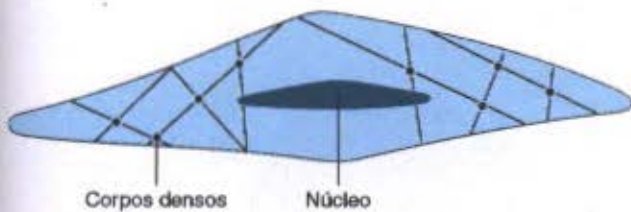
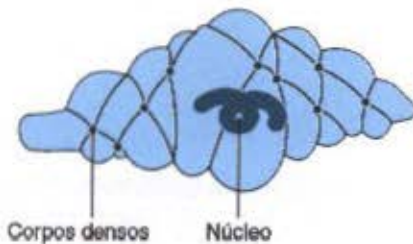



Fig. 10.33 Desenhos mostrando a célula muscular lisa distendida e contraída. Filamentos citoplasmáticos se inserem nos corpos densos da membrana celular e nos intracitoplasmáticos. A contração desses filamentos se transmite à membrana celular, diminuindo o tamanho da célula muscular lisa e promovendo a contração do músculo como um todo, devido aos mecanismos que unem as células musculares umas às outras. Durante a contração, o núcleo celular se deforma passivamente.

ticulares), fibras elásticas e proteoglicanos. Quando estão em intensa atividade sintética essas células apresentam o retículo endoplasmático rugoso desenvolvido.

O músculo liso recebe fibras do sistema nervoso simpático e do parassimpático, porém não exibe as junções neuromusculares elaboradas (placas motoras) que ocorrem apenas no músculo esquelético. Freqüentemente os axônios formam dilatações entre as células musculares lisas. Estas dilatações contêm vesículas sinápticas com os neurotransmissores acetilcolina (terminações colinérgicas) ou noradrenalina (terminações adrenérgicas). Algumas dessas dilatações axônicas estão muito próximas (10-20 nm) da célula muscular, porém há dilatações localizadas a uma distância de 100 nm ou mais. As terminações nervosas adrenérgicas e colinérgicas atuam de modo antagônico, estimulando ou deprimindo a atividade contrátil do músculo. Em alguns órgãos as terminações colinérgicas estimulam e as adrenérgicas inibem a contração, enquanto em outros ocorre o contrário. O grau de controle do sistema nervoso autônomo sobre os músculos lisos é muito variável. A musculatura lisa do trato digestivo se contrai em ondas lentas. Por outro lado, o músculo liso da íris do globo ocular se contrai ou se relaxa de modo muito rápido e preciso. O diâmetro da pupila se adapta com extrema rapidez às variações na intensidade luminosa.

REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR

No adulto, os três tipos de tecido muscular exibem diferenças na capacidade regenerativa após uma lesão que produza destruição parcial do músculo.

O músculo cardíaco não se regenera. Nas lesões do coração, como nos enfartes, por exemplo, as partes destruídas são invadidas por fibroblastos que produzem fibras colágenas, formando uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.

Embora os núcleos das fibras musculares esqueléticas não se dividam, o músculo tem uma pequena capacidade de reconstituição. Admite-se que as **células satélites** sejam responsáveis pela regeneração do músculo esquelético. Essas células são mononucleadas, fusiformes, dispostas paralelamente às fibras musculares dentro da lâmina basal que envolve as fibras e só podem ser identificadas no microscópio eletrônico. São consideradas mioblastos inativos. Após uma lesão ou outro estímulo, as células satélites tornam-se ativas, proliferam por divisão mitótica e se fundem umas às outras para formar novas fibras musculares esqueléticas. As células satélites também entram em mitose quando o músculo é submetido a exercício intenso. Neste caso elas se fundem com as fibras musculares preexistentes, contribuindo para a hipertrofia do músculo.

O músculo liso é capaz de uma resposta regenerativa mais eficiente. Ocorrendo lesão, as células musculares lisas que permanecem viáveis entram em mitose e reparam o tecido destruído. Na regeneração do tecido muscular liso da parede dos vasos sanguíneos há também a participação dos **pericitos** (ver Cap. 11), que se multiplicam por mitose e originam novas células musculares lisas.

BIBLIOGRAFIA

Campion DR: The muscle satellite cell: A review. *Int Rev Cytol* **87**:225, 1984.

Cantin M, Genest J: The heart as an endocrine gland. *Sci Am* (Feb) **254**:76, 1986.

Cohen C: The protein switch of muscle contraction. *Sci Am* **233**:36, Nov 1975.

Davies KE: Dystrophin-associated proteins and muscular dystrophies. *Sci & Med* 8(6):308, Nov-Dec 2002.

Grounds MD: Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann NY Acad Sci* **854**:78, 1998.

Huxley HE: Molecular basis of contraction in cross-striated muscles and relevance to motile mechanisms in other cells. In: *Muscle and Nonmuscle Motility*. Vol 1. Stracher A (editor). Academic Press, 1983.

Karp G: *Cell and Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 1996.

Sommer JR, Johnson EA: A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. *J Cell Biol* **36**:497, 1968.

Vierck J et al: Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Intl* **24**:263, 2000.

Yan Z: Skeletal muscle adaptation and cell cycle regulation. *Exercise and Sport Sciences Reviews* **28**(1):24, 2000.

11

Sistema Circulatório

O sistema circulatório abrange o sistema vascular sanguíneo e o sistema vascular linfático. O sistema vascular sanguíneo é composto pelas seguintes estruturas:

O **coração**, órgão cuja função é bombear o sangue através dos vasos sanguíneos.

As **artérias**, uma série de vasos eferentes que se tornam menores à medida que se ramificam, e cuja função é levar o sangue, com nutrientes e oxigênio, para os tecidos.

Os vasos **capilares**, vasos sanguíneos muito delgados que constituem uma rede complexa de túbulos finos que se anastomosam profusamente e através de cujas paredes ocorre o intercâmbio entre o sangue e os tecidos adjacentes.

As **veias**, que resultam da convergência dos vasos capilares em um sistema de canais que se tornam cada vez mais amplos à medida que se aproximam do coração, para onde carregam o sangue, o qual será novamente bombeado para os tecidos.

O **sistema vascular linfático** inicia-se nos vasos **capilares linfáticos,** túbulos de fundo cego que se anastomosam para formar tubos de diâmetro continuamente crescente; estes vasos terminam no **sistema vascular sanguíneo**, desembocando em grandes veias perto do coração. Uma das funções do sistema linfático é retornar ao sangue o fluido contido nos espaços intersticiais. A superfície interna de todos os vasos sanguíneos e linfáticos é revestida por uma única camada de epitélio pavimentoso, originado do mesênquima, denominado de endotélio.

É comum dividir o sistema circulatório em vasos da **macrocirculação**, vasos com mais de 0,1 mm em diâmetro (grandes arteríolas, artérias musculares e elásticas e veias musculares), e vasos da **microcirculação**, vasos visíveis somente ao microscópio (arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares) (Fig. 11.1). Os vasos da microcirculação são particularmente importantes nos processos de intercâmbio entre o sangue e os tecidos circunvizinhos, tanto em condições normais como nos processos inflamatórios.

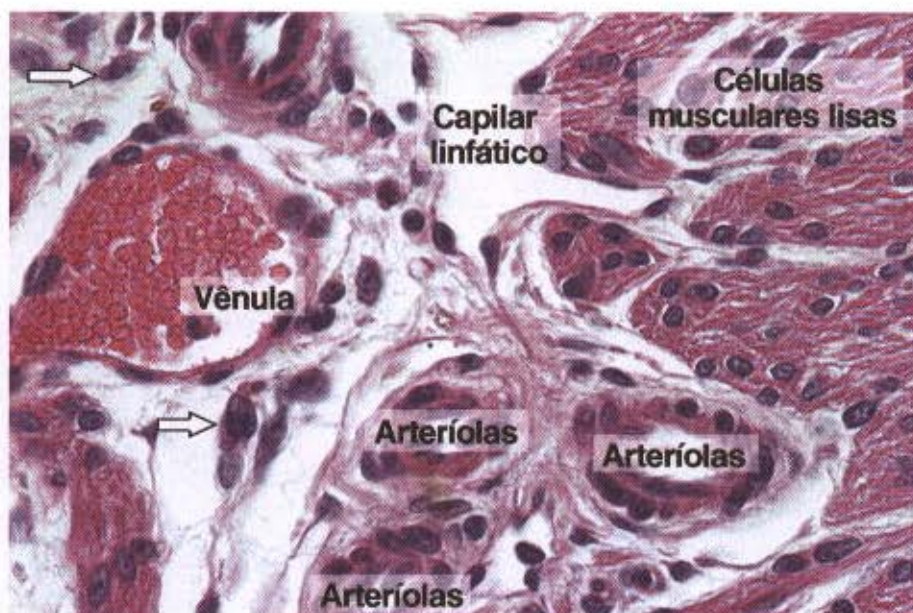
Os vasos capilares sofrem variações estruturais que os adaptam para exercer níveis diferentes de troca metabólica entre o sangue e os tecidos circunvizinhos. Os capilares são compostos de uma única camada de células **endoteliais** que se enrolam em forma de tubo. O diâmetro dos capilares oscila de 7 a 9 μm e sua extensão normalmente não ultrapassa 50 μm. Calcula-se que o comprimento total dos vasos capilares no corpo humano atinge um valor de 96.000 km. Quando cortados transversalmente, observa-se que a parede dos capilares é, em geral, formada por 1-3 células (Fig. 11.2). Estas células repousam em uma lâmina basal cujos componentes moleculares são produzidos pelas próprias células endoteliais.

Em geral, as células endoteliais são poligonais e seu longo eixo orienta-se na direção do fluxo de sangue. Usualmente, o núcleo da célula endotelial se projeta para dentro da luz do capilar. Seu citoplasma contém poucas organelas representadas principalmente por um aparelho de Golgi pequeno, mitocôndrias e polirribossomos livres, bem como algumas cisternas de retículo endoplasmático rugoso (Fig. 11.3). As células endoteliais prendem-se lateralmente umas às outras, através de zônulas de oclusão.

As zônulas de oclusão desempenham importante papel na fisiologia do sistema circulatório. Tais junções apresentam permeabilidade variável a macromoléculas, de acordo com o tipo de vaso sanguíneo considerado, e desempenham um papel fisiológico significativo tanto em condições normais como patológicas.

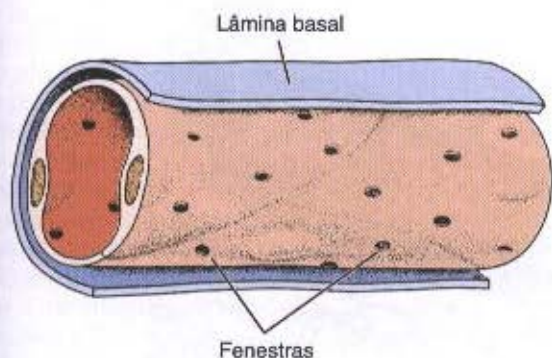
APLICAÇÃO MÉDICA

As junções entre células endoteliais de vênulas são as mais permeáveis do sistema circulatório sanguíneo. Nestes locais, durante a resposta inflamatória, há uma perda de fluido do plasma sanguíneo para os tecidos, levando à formação de edema.

Em vários locais ao longo dos capilares e vênulas pós-capilares ou pericíticas, células de origem mesenquimal, dotadas de longos processos citoplasmáticos, envolvem

ig. 11.1 Pequenos vasos sanguíneos da microvascularização (arteríolas e vênulas) envolvidos por componentes do tecido conjunti-o. As setas apontam fibroblastos. Note, no lado direito da figura, células musculares lisas cortadas transversalmente. Coloração: HE. Pequeno aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

orções de células endoteliais. Estas células são chamadas ericitos. Os pericitos são envoltos por uma lâmina basal rópria, a qual por sua vez pode fundir-se com a lâmina asal das células endoteliais. A presença de miosina, acti-a e tropomiosina nos pericitos sugere fortemente que es-as células também tenham uma função contrátil. Após a corrência de danos no tecido, os pericitos se diferenciam ara formar novos vasos sanguíneos e novas células do ecido conjuntivo, participando deste modo do processo de eparação dos tecidos.

Os capilares sanguíneos podem ser agrupados em qua-ro grupos, dependendo da continuidade da camada en-otelial e da lâmina basal.

1. O capilar **contínuo** ou **somático** (Fig. 11.4) é caracterizado pela ausência de fenestras em sua parede. Este tipo

ig. 11.2 Representação tridimensional da estrutura de um vaso apilar com fenestras em sua parede. O corte transversal mostra ue, neste exemplo, a parede capilar é formada por duas células ndoteliais. Note a lâmina basal envolvendo as células endoteliais.

de vaso capilar é encontrado em todos os tipos de tecido muscular, tecidos conjuntivos, glândulas exócrinas e tecido nervoso. Em alguns lugares, mas não no sistema nervoso, numerosas vesículas de pinocitose estão presentes em ambas as superfícies, apical e basal, das células endoteliais. Vesículas de pinocitose também aparecem como vesículas isoladas no citoplasma destas células e são responsáveis pelo transporte de macromoléculas em ambas as direções, apical e basal, das células endoteliais.
2. O capilar **fenestrado**, ou **visceral**, é caracterizado pela presença de grandes orifícios ou fenestras nas paredes das células endoteliais, as quais são obstruídas por um diafragma que é mais delgado do que a membrana plasmática da própria célula (Figs. 11.2 e 11.5). Este diafragma não possui a estrutura trilaminar típica de uma unidade de membrana. A lâmina basal dos vasos capilares fenestrados é contínua. Os capilares fenestrados são encontrados em tecidos onde acontece intercâmbio rápido de substâncias entre os tecidos e o sangue, como o rim, o intestino e as glândulas endócrinas. Macromoléculas injetadas experimentalmente na circulação sanguínea podem cruzar a parede capilar por essas fenestras e entrar nos espaços intersticiais.
3. O terceiro tipo de vaso capilar é característico do glomérulo renal. Trata-se de um capilar fenestrado destituído de diafragma. Neste tipo de capilar, na altura das fenestras, o sangue só está separado dos tecidos por uma lâmina basal muito espessa e contínua (ver Cap. 19).
4. O quarto tipo é o **capilar sinusóide**, o qual tem as seguintes características:
   a) um caminho tortuoso e diâmetro bem maior que o dos demais capilares (30-40 μm), o que reduz a velocidade da circulação do sangue;
   b) suas células endoteliais formam uma camada descon-

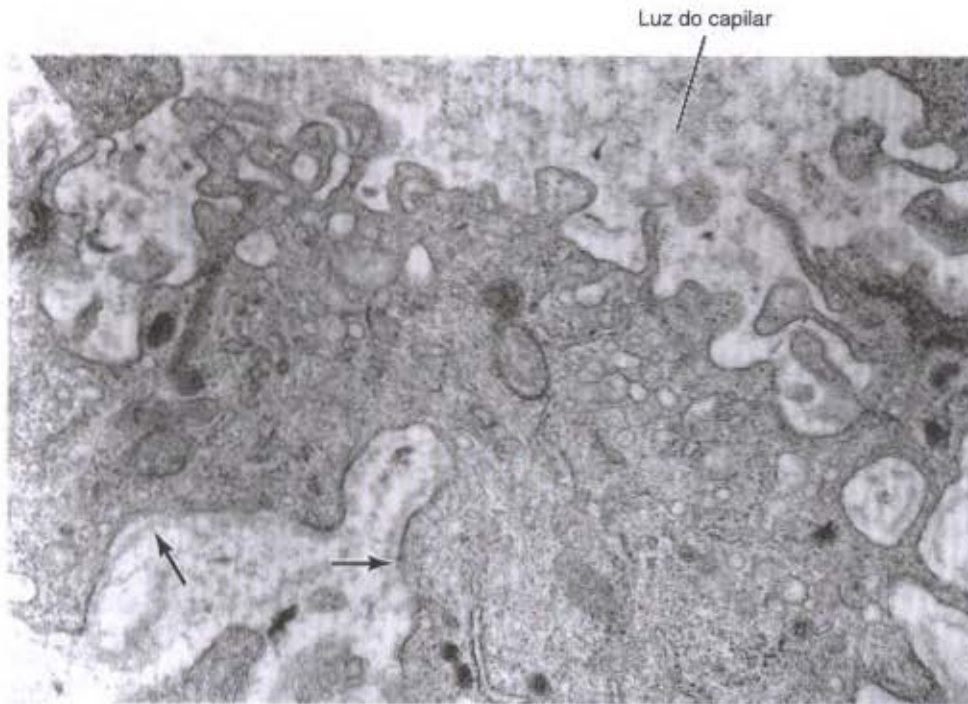



Fig. 11.3 Micrografia eletrônica de um corte de um capilar contínuo. Note a aparência enrugada de sua superfície interna, as vesículas de pinocitose grandes e pequenas e os numerosos microfilamentos no citoplasma. As setas apontam a lâmina basal. Aumento médio.

Fig. 11.4 Micrografia eletrônica de um corte transversal de um capilar contínuo. Note o núcleo (N) e as junções entre células vizinhas (cabeças de setas). Numerosas vesículas de pinocitose são evidentes (setas curtas). As setas longas mostram dobras do citoplasma de células endoteliais. Médio aumento.

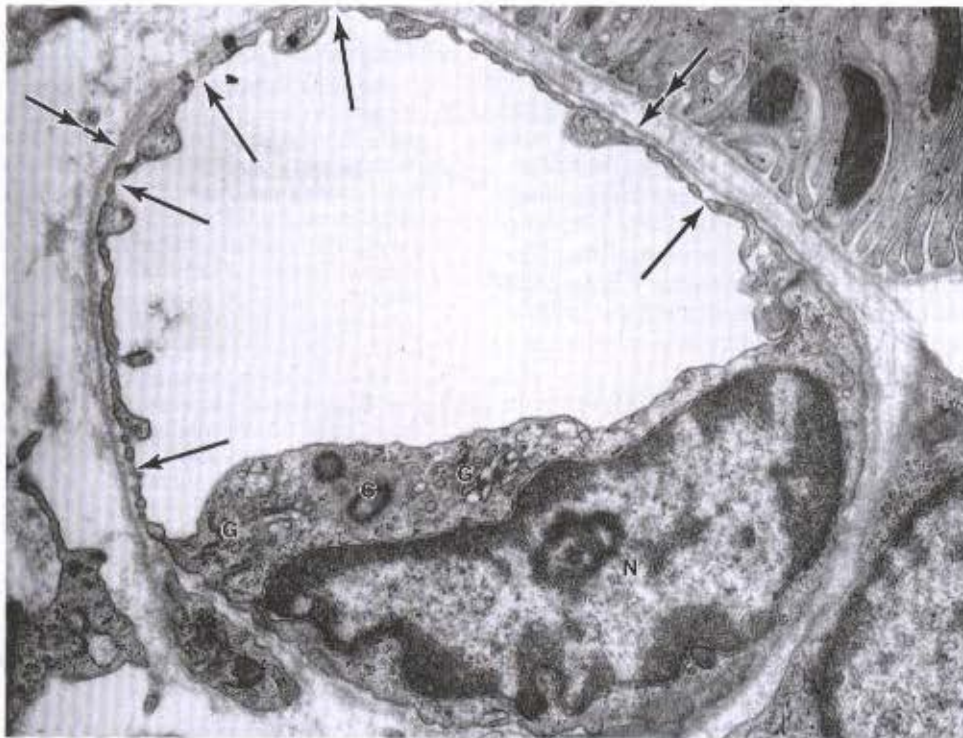



Fig. 11.5 Um capilar fenestrado de rim. As setas indicam as fenestras fechadas por diafragmas. Nesta célula podem ser observados o complexo de Golgi (G), o núcleo (N) e centríolos (C). Note a lâmina basal contínua na superfície exterior da célula endotelial (seta dupla). Aumento médio. (Cortesia de J Rhodin.)

tínua e são separadas umas das outras por espaços amplos;

c) o citoplasma das células endoteliais exibe fenestrações múltiplas desprovidas de diafragmas;

d) presença de macrófagos entre as células endoteliais;

e) lâmina basal descontínua.

Os vasos capilares sinusóides são encontrados principalmente no fígado e em órgãos hemocitopoéticos (formadores das células do sangue), como a medula óssea e o baço. A estrutura da parede destes vasos facilita grandemente o intercâmbio entre o sangue e os tecidos.

Os vasos capilares se anastomosam livremente, formando uma rede ampla que interconecta as pequenas artérias com as veias (Fig. 11.6). As arteríolas se ramificam em vasos pequenos envoltos por uma camada descontínua de músculo liso, as **metarteríolas** (Fig. 11.6), as quais terminam por formar os capilares. A contração do músculo liso das metarteríolas ajuda a regular a circulação capilar, em situações em que não seja necessário que o fluxo sanguíneo ocorra através de toda a rede capilar. Em alguns tecidos, existem anastomoses arteriovenosas (Fig. 11.6) possibilitando que arteríolas se esvaziem diretamente em vênulas. Este é um mecanismo adicional que contribui para regular a circulação nos capilares. Essas interconexões são abundantes no músculo esquelético e na pele das mãos e pés. Quando vasos de uma anastomose arteriovenosa se contraem, todo o sangue é forçado a atravessar a rede capilar. Quando eles relaxam, um pouco de sangue flui diretamente para uma veia em vez de circular nos vasos capilares. A circulação capilar é controlada por excitação neural e hormonal, e a riqueza de vasos da rede capilar é relacionada com a atividade metabólica dos tecidos. Tecidos que possuem taxas metabólicas altas, como o rim, fígado e músculo cardíaco e esquelético, possuem uma rede

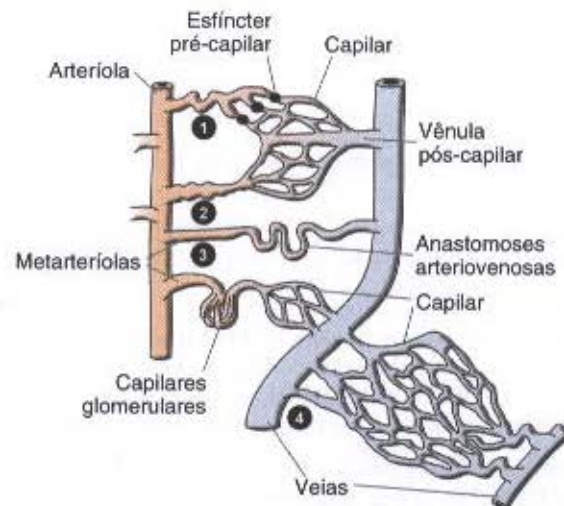



Fig. 11.6 Tipos de microcirculação formados por pequenos vasos sanguíneos. (1) Seqüência usual de arteríola → metarteríola → capilar → vênula e veia. (2) Anastomose arteriovenosa. (3) Sistema porta arterial como ocorre no glomérulo renal. (4) Sistema porta venoso como ocorre no fígado. (Reproduzido, com permissão, de Krstíc RV: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology*. Springer-Verlag, 1984.)

capilar abundante; o oposto é verdade para tecidos com baixas taxas metabólicas, como o músculo liso e o tecido conjuntivo denso.

O diâmetro total do conjunto de vasos capilares é aproximadamente 800 vezes maior do que o diâmetro da aorta. Isto faz com que a velocidade média do sangue na aorta seja de 320 mm/segundo, enquanto nos vasos capilares seja de aproximadamente 0,3 mm/segundo. O pequeno diâmetro dos capilares faz com que o fluxo sanguíneo nestes vasos seja lento. O fluxo lento de sangue e a delgada parede dos capilares tornam estes vasos um local favorável para trocas de água, solutos e macromoléculas entre o sangue e tecidos.

As células endoteliais são funcionalmente diversas de acordo com o vaso que elas revestem. Os vasos capilares são freqüentemente chamados de **vasos de troca**, uma vez que é nestes locais que são transferidos oxigênio, gás carbônico, substratos e metabólitos do sangue para os tecidos e dos tecidos para sangue. Os mecanismos responsáveis pelo intercâmbio de materiais entre o sangue e os tecidos não são ainda completamente conhecidos. Eles dependem do tipo de molécula a ser transportada e também das características estruturais e do arranjo das células endoteliais presentes em cada tipo de capilar.

Pequenas moléculas hidrofóbicas e moléculas hidrofílicas, como por exemplo oxigênio, gás carbônico e glicose, podem difundir-se ou ser transportadas ativamente pela membrana plasmática das células endoteliais dos capilares. Essas substâncias são então transportadas por difusão através do citoplasma das células endoteliais para a sua superfície oposta, onde são descarregadas no espaço extracelular. Água e algumas outras moléculas hidrofílicas, menores do que 1,5 nm em diâmetro e abaixo de 10 kDa de peso molecular, podem cruzar a parede capilar difundindo-se através das junções intercelulares (via paracelular). Os poros dos vasos capilares fenestrados, os espaços entre células endoteliais dos vasos capilares sinusóides e as vesículas de pinocitose são outras vias para a passagem de grandes moléculas.

Além de seu papel nas trocas entre o sangue e os tecidos, as células endoteliais executam várias outras funções, como:

Conversão de angiotensina I para angiotensina II (ver Cap. 19).

Conversão de bradicinina, serotonina, prostaglandinas, norepinefrina (noradrenalina), trombina, etc., em compostos biologicamente inertes.

Lipólise de lipoproteínas por enzimas localizadas na superfície das células endoteliais, para transformá-las em triglicerídeos e colesterol (substratos para síntese de hormônios esteróides e para a estrutura da membrana).

Produção de fatores vasoativos que influenciam o tônus vascular, como as **endotelinas**, agentes vasoconstritivos como óxido nítrico e fatores de relaxamento.

Fatores de crescimento, como **VEGFs** (fator de crescimento do endotélio vascular), têm papel central na formação do sistema vascular durante o desenvolvimento embrionário, na regulação do crescimento capilar em condições normais e patológicas em adultos, e na manutenção da normalidade da vascularização.

APLICAÇÃO MÉDICA

O endotélio também tem uma ação antitrombogênica, impedindo a coagulação de sangue. Quando, por exemplo, células endoteliais são danificadas por lesões provocadas pela aterosclerose, o tecido conjuntivo subendotelial é exposto, induzindo a agregação de plaquetas sanguíneas. Esta agregação inicia uma cascata de eventos que dão origem à fibrina, a partir do fibrinogênio do sangue. Desta maneira, um coágulo intravascular, ou **trombo**, é formado, podendo crescer até obstruir completamente o fluxo vascular local. Porções de massa sólida podem separar-se do trombo e serem levadas pelo sangue, podendo obstruir vasos sanguíneos distantes por um processo chamado de **embolia**. Em ambos os casos, pode ocorrer parada do fluxo vascular, constituindo-se em uma potencial condição de ameaça à vida. Desse modo, a integridade da camada endotelial, que impede o contacto entre plaquetas e o tecido conjuntivo subendotelial, é um mecanismo antitrombogênico importante (ver Cap. 12).

Vasos Sanguíneos com Diâmetro Acima de um Certo Tamanho

Todos os vasos sanguíneos acima de um certo diâmetro têm várias características estruturais em comum e apresentam um plano geral de construção. Entretanto, o mesmo tipo de vaso apresenta variações estruturais notáveis ao longo de seu percurso. Desta maneira, a distinção entre os tipos diferentes de vasos nem sempre é muito clara, uma vez que a transição de um tipo de vaso para outro faz-se de maneira gradual.

Os vasos sanguíneos são normalmente compostos das seguintes camadas ou túnicas, como mostrado nas Figs. 11.7 e 11.8.

TÚNICA ÍNTIMA

A íntima apresenta uma camada de células endoteliais apoiada em uma camada de tecido conjuntivo frouxo, camada subendotelial, a qual pode conter, ocasionalmente, células musculares lisas. Em artérias, a túnica íntima está separada da média por uma **lâmina elástica interna**, a qual

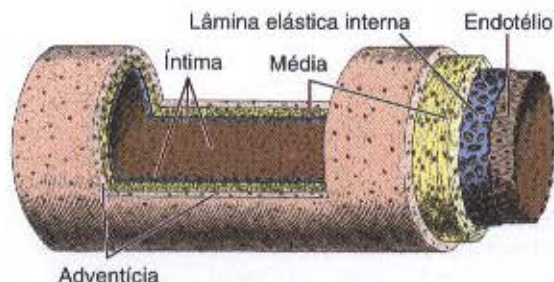



Fig. 11.7 Diagrama de uma artéria muscular de médio calibre, mostrando suas camadas. Embora nas preparações histológicas habituais as camadas apareçam mais espessas do que o mostrado aqui, o desenho representa a arquitetura do vaso *in vivo*. No momento da morte, a artéria sofre uma intensa constrição e, por conseguinte, a luz do vaso torna-se reduzida, a membrana elástica interna ondula e a túnica muscular fica mais espessa.

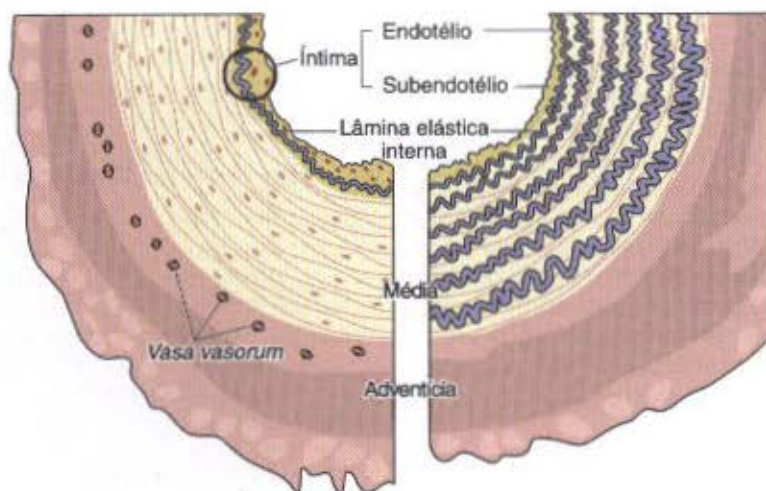



Fig. 11.8 Diagramas de uma artéria muscular de um preparado histológico corado por hematoxilina-eosina (HE) (esquerda) e de uma artéria elástica corada pelo método de Weigert para estruturas elásticas (direita). A túnica média de uma artéria muscular contém predominantemente músculo liso, enquanto a túnica média das artérias elásticas é formada por camadas de músculo liso intercaladas por lâminas elásticas. A camada adventícia e a porção externa da média possuem vasos sanguíneos pequenos (*vasa vasorum*) e fibras elásticas e colágenas.

é o componente mais externo da íntima. Esta lâmina, composta principalmente de elastina, possui aberturas (fenestras) que permitem a difusão de substâncias para nutrir células situadas mais profundamente na parede do vaso. Como resultado da ausência de pressão sanguínea e da contração do vaso por ocasião da morte, a lâmina elástica interna das artérias geralmente apresenta um aspecto ondulado nos cortes histológicos (Figs. 11.7 e 11.12).

TÚNICA MÉDIA

A média é constituída principalmente por camadas concêntricas de células musculares lisas organizadas helicoidalmente (Fig. 11.7). Interpostas entre as células musculares lisas existem quantidades variáveis de fibras e lamelas elásticas, fibras reticulares (colágeno do tipo III), proteoglicanas e glicoproteínas. As células musculares lisas são as responsáveis pela produção destas moléculas da matriz de extracelular. Em artérias, a túnica média possui uma **lâmina elástica externa** mais delgada que separa esta da túnica adventícia.

TÚNICA ADVENTÍCIA

A adventícia consiste principalmente em colágeno do tipo I e fibras elásticas (Figs. 11.7 e 11.8). A camada adventícia torna-se gradualmente contínua com o tecido conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando.

Vasa Vasorum

Vasos grandes normalmente possuem *vasa vasorum* (vasos dos vasos) que são arteríolas, capilares e vênulas que se ramificam profusamente na adventícia e na porção externa da média. Os *vasa vasorum* provêem a adventícia e a média de metabólitos, uma vez que em vasos maiores as camadas são muito espessas para serem nutridas somente por difusão a partir do sangue na luz. *Vasa vasorum* são mais freqüentes em veias que em artérias (Figs. 11.8, 11.13 e 11.14). Em artérias de diâmetro intermediário e grande, a íntima e a região mais interna da média são destituídas de *vasa vasorum*. Estas camadas recebem oxigênio e nutrição por difusão do sangue que circula na luz do vaso.

Inervação

A maioria dos vasos sanguíneos que contêm músculo liso nas suas paredes é provida por uma rede profusa de fibras não mielínicas da inervação simpática (**nervos vasomotores**) cujo neurotransmissor é a norepinefrina. Descarga de norepinefrina por estas terminações nervosas resulta em vasoconstrição. Uma vez que as terminações nervosas eferentes geralmente não penetram na túnica média das artérias, o neurotransmissor precisa difundir-se por uma distância de vários micrômetros para poder afetar as células musculares lisas da túnica média. Esses neurotransmissores atuam abrindo espaços entre as junções intercelulares das células musculares lisas da média, e desta maneira a resposta ao neurotransmissor propaga-se para as células musculares das camadas mais internas desta túnica. Em veias, as terminações nervosas alcançam as túnicas adventícia e média, mas a densidade total das terminações nervosas é menor do que aquela encontrada nas artérias. As artérias de músculos esqueléticos também recebem uma provisão de terminações nervosas vasodilatadoras do tipo colinérgicas. A liberação de acetilcolina por estas terminações colinérgicas leva as células endoteliais a produzir óxido nítrico, o qual se difunde através das células musculares lisas e vai ativar o sistema de mensageiros intracelulares, GMP cíclico. As células musculares então relaxam, e a luz do vaso é dilatada. As terminações nervosas aferentes (sensoriais) das artérias incluem os barorreceptores (receptores de pressão), o seio carotídeo e o arco da aorta, como também quimiorreceptores da carótida e corpos aórticos.

Para propósitos didáticos, os vasos sanguíneos arteriais são classificados, de acordo com o seu diâmetro, em arteríolas, artérias de diâmetro médio ou artérias musculares e artérias de grande diâmetro ou elásticas.

Arteríolas

Geralmente possuem um diâmetro menor do que 0,5 mm e lúmen relativamente estreito (Figs. 11.9 e 11.17). A camada subendotelial é muito delgada. Nas arteríolas muito pequenas a lâmina elástica interna está ausente e a camada média geralmente é composta de uma ou duas camadas de células musculares lisas circularmente organizadas; não apresentam nenhuma lâmina elástica externa (Figs. 11.9 e 11.17). Continuando-se com as arteríolas encontram-se as pequenas artérias, que possuem uma túnica média mais desenvolvida e uma luz mais ampla do que as arteríolas (Figs. 11.10 a 11.12). Nas arteríolas e nas pequenas artérias a túnica adventícia é muito delgada.

Artérias (Musculares) Médias

Artérias musculares de diâmetro médio possuem a túnica média formada essencialmente por células musculares lisas. Nas artérias musculares (Figs. 11.8 e 11.13) a íntima possui uma camada subendotelial um pouco mais espessa do que aquela das arteríolas. A lâmina elástica interna, o componente mais externo da íntima, é proeminente (Fig. 11.13), e a túnica média pode conter até 40 camadas de células musculares lisas. Estas células são entremeadas por um número variado de lamelas elásticas (dependendo do tamanho do vaso), como também por fibras reticulares e proteoglicanas, todos sintetizados pela própria célula muscular lisa. A lâmina elástica externa, o último componente da túnica média, só está presente nas artérias musculares maiores. A adventícia consiste em tecido conjuntivo frouxo. Nesta túnica também são encontrados vasos capilares linfáticos, *vasa vasorum* e nervos da adventícia, podendo estas estruturas penetrar até a porção mais externa da média. As artérias musculares podem controlar o fluxo de sangue para os vários órgãos contraindo ou relaxando as células musculares lisas de sua túnica média.

Grandes Artérias Elásticas

As grandes artérias elásticas contribuem para estabilizar o fluxo sanguíneo. As artérias elásticas incluem a aorta e seus grandes ramos. Estes vasos possuem uma cor amarelada decorrente do acúmulo de elastina na túnica média (Figs. 11.8 e 11.14). A íntima, rica em fibras elásticas, é mais espessa que a túnica correspondente de uma artéria muscular. Uma lâmina elástica interna, embora presente, pode não ser facilmente distinguida, desde que é semelhante à lâmina elástica da próxima camada. A túnica média consiste em uma série de lâminas elásticas perfuradas, concentricamente organizadas, cujo número aumenta com a idade (há cerca de 40 lâminas no recém-nascido e cerca de 70 no adulto). Entre as lâminas elásticas situam-se células musculares lisas, fibras de colágeno, proteoglicanas e glicoproteínas. A túnica adventícia é relativamente pouco desenvolvida.

A túnica média das grandes artérias contém várias lâminas elásticas que contribuem para a importante função de tornar o fluxo de sangue mais uniforme. Durante a contração ventricular (sístole), a lâmina elástica das grandes artérias está distendida e reduz a variação da pressão. Durante relaxamento ventricular (diástole), a pressão no ventrículo cai para níveis muito baixos, mas a propriedade elástica das grandes artérias ajuda a manter a pressão arterial. Como conseqüência, a pressão arterial e a velocidade do sangue diminuem e se tornam menos variáveis à medida que se distanciam do coração (Fig. 11.15).

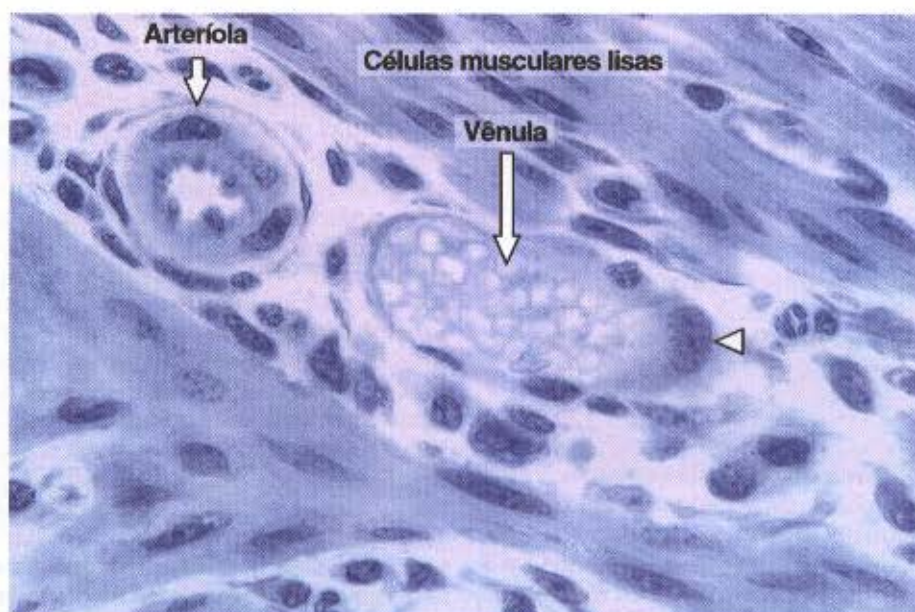



Fig. 11.9 Vasos da microcirculação do útero de rata mostrando cortes transversais de uma arteríola e uma vênula acompanhante. Note o núcleo grande e alongado (cabeça de seta) de um pericito que envolve parte da parede de uma vênula pericítica. Coloração: azul de toluidina. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

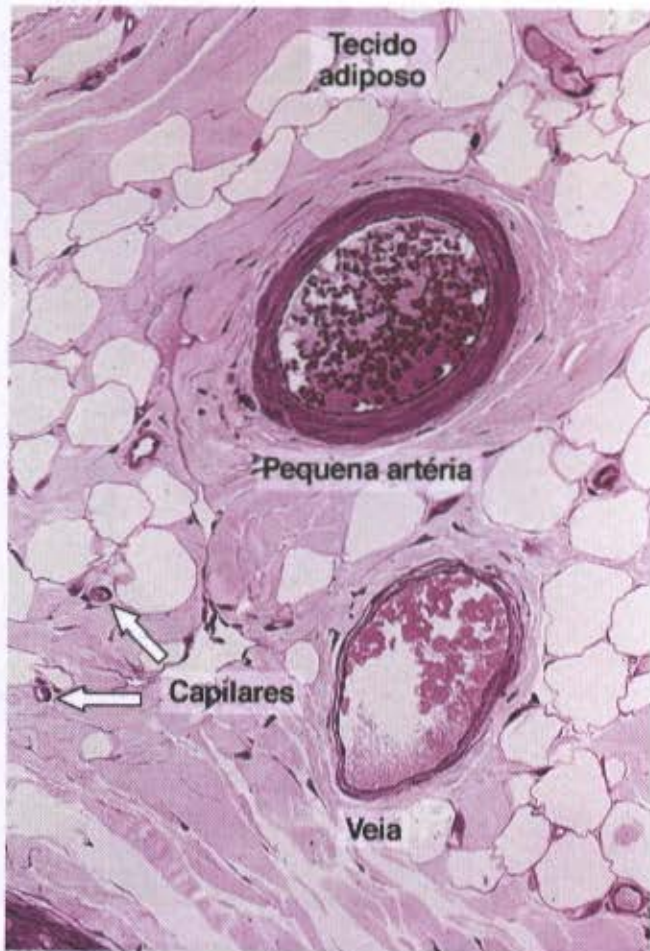



Fig. 11.10 Corte transversal através de uma pequena artéria e sua veia muscular acompanhante. Em conseqüência da vasodilatação, a arteríola está incomumente preenchida por sangue. Nesta situação a lâmina elástica interna não se apresenta distinta. São observados ainda muitos outros ramos de pequenas artérias e vasos capilares no tecido conjuntivo circunvizinho. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

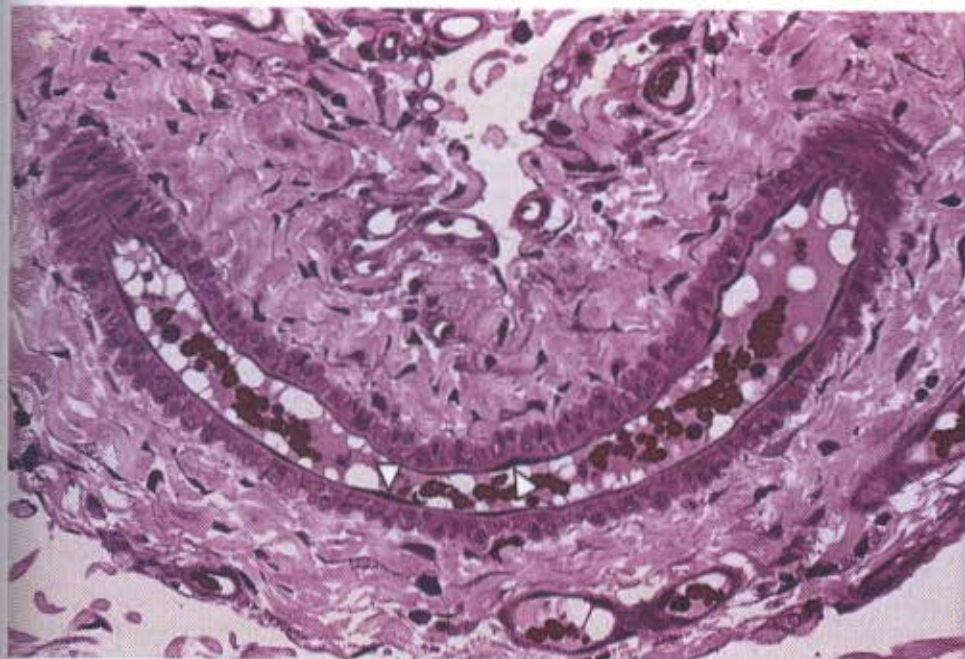



Fig. 11.11 Corte oblíquo de uma artéria de pequeno calibre do mesentério. Observe as células musculares lisas da camada média cortadas transversalmente e a camada de endotélio que reveste a luz do vaso (cabeças de seta). Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

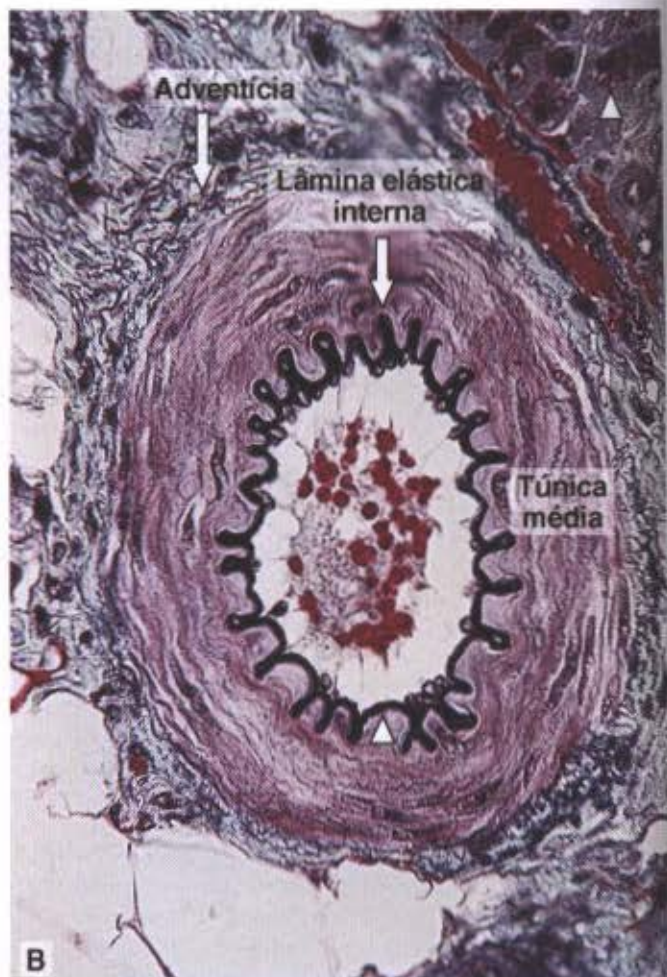
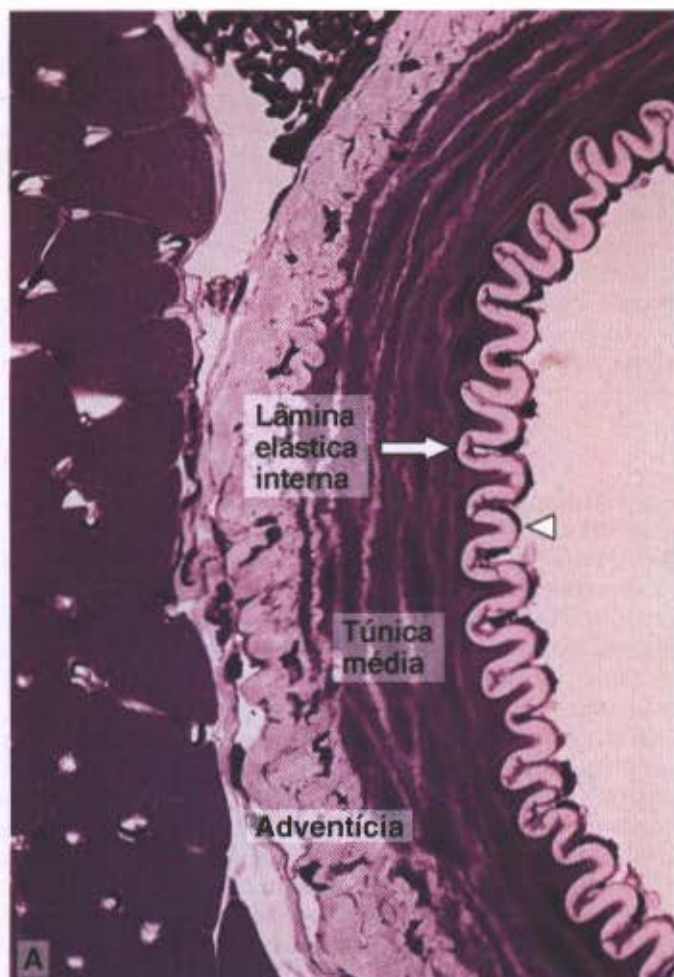



Fig. 11.12 Cortes transversais de artérias de pequeno calibre. A: A lâmina elástica não está corada pelo pararrosanilina-azul de toluidina e é observada como uma estrutura pálida de aparência pregueada abaixo do endotélio (cabeça de seta). Médio aumento. B: A lâmina elástica é distinta e fortemente corada em preto (cabeça de seta) após a coloração pelo método tricrômico de Gomori. Pequeno aumento.

Alterações Degenerativas Arteriais

APLICAÇÃO MÉDICA

As artérias sofrem mudanças progressivas e graduais do nascimento até a morte, e é difícil estabelecer onde os processos normais do desenvolvimento terminam e onde os processos de involução começam. Cada artéria exibe seu próprio padrão de envelhecimento.

Lesões ateroscleróticas são caracterizadas pelo espessamento focal da íntima, pela proliferação das células musculares lisas e de elementos celulares e extracelulares do tecido conjuntivo, pelo depósito de colesterol nas células musculares lisas e em macrófagos. Quando fortemente carregadas com lipídio, estas células são chamadas de **células espumosas** e formam placas de gordura visíveis macroscopicamente que caracterizam a **aterosclerose**. Estas alterações podem estender-se até a porção interna da túnica média, e o espessamento pode tornar-se tão desenvolvido a ponto de obstruir a luz do vaso. As artérias coronárias estão entre as que apresentam maior predisposição para desenvolver a aterosclerose. Acredita-se que o espessamento uniforme da íntima é um fenômeno normal do envelhecimento.

Certas artérias irrigam áreas definidas de órgãos específicos, e a obstrução do suprimento de sangue resulta em **necrose** (morte de tecidos por processo patológico). Esses **infartos** acontecem comumente no coração, nos rins, no cérebro e em alguns outros órgãos específicos. Em outras regiões (como a pele), as anastomoses arteriais são freqüentes, e a obstrução de uma artéria não conduz à necrose de tecido, porque o fluxo de sangue é mantido.

Quando a média de uma artéria é debilitada por um defeito embrionário, doença ou lesão, a parede da artéria pode dilatar-se extensivamente. Quando este processo de dilatação progride, pode transformar-se em um **aneurisma**. A ruptura do aneurisma traz conseqüências graves e pode causar a morte.

Corpos Carotídeos

Corpos carotídeos são pequenos quimiorreceptores sensíveis à concentração de dióxido de carbono e oxigênio n

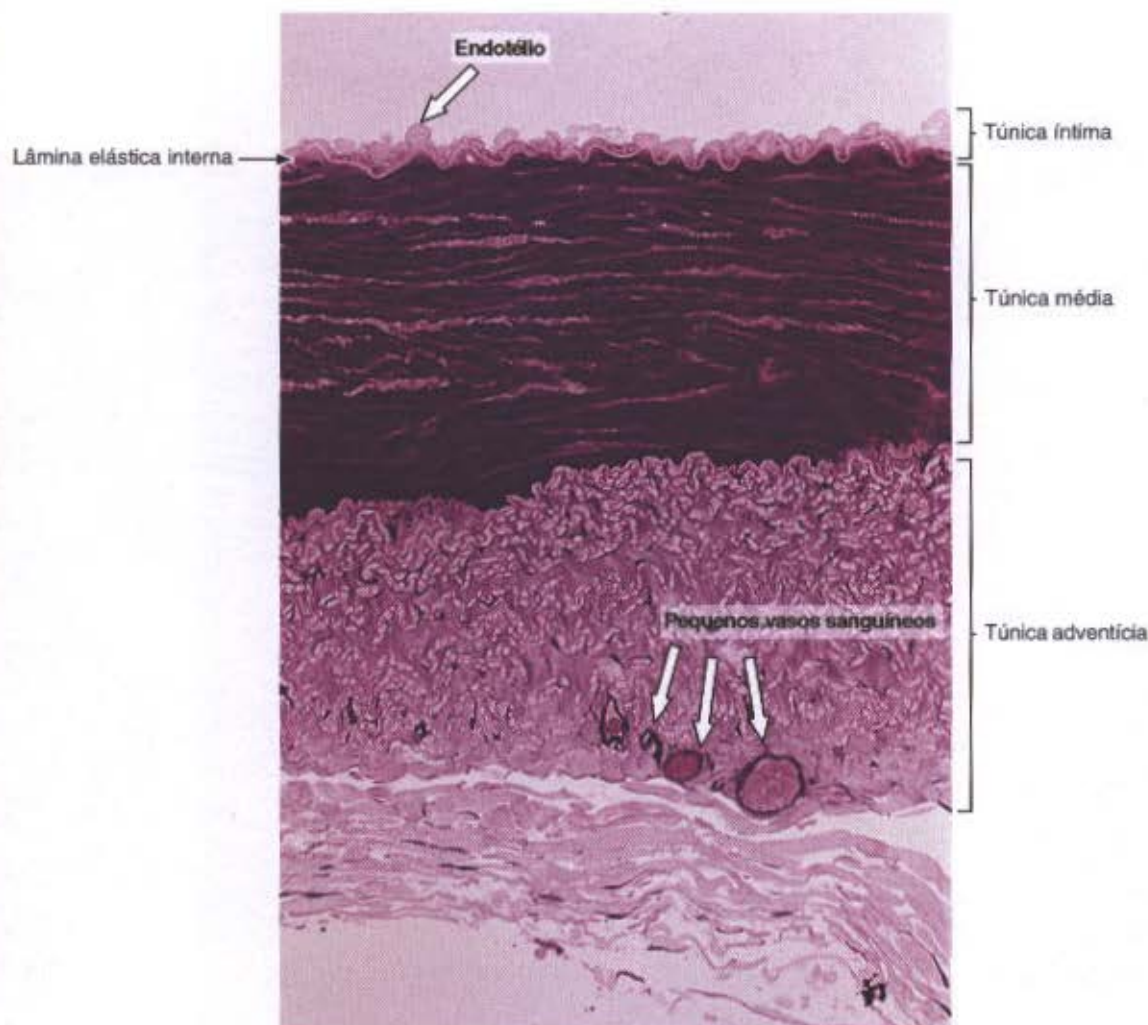



Fig. 11.13 Corte transversal mostrando parte de uma artéria muscular (artéria de médio calibre). Pequenos vasos sanguíneos (*vasa vasorum*) são observados na túnica adventícia. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

sangue, encontrados perto da bifurcação da artéria carótida comum. Estas estruturas são ricamente irrigadas por vasos capilares fenestrados que envolvem as células do tipo I e as do tipo II. As células do tipo II são células de suporte, enquanto as células do tipo I contêm numerosas vesículas que armazenam dopamina, serotonina e adrenalina (Fig. 11.16). A maioria dos nervos do corpo carotídeo são fibras aferentes (levam impulsos ao sistema nervoso central). Os corpos carotídeos são sensíveis à baixa tensão de oxigênio, à alta concentração de gás carbônico e ao baixo pH do sangue arterial. É ainda controverso se são as terminações nervosas aferentes ou as células do tipo I os principais elementos quimiorreceptores. Os corpos aórticos estão localizados no arco da aorta, são estruturalmente semelhantes ao corpo carotídeo e, possivelmente, têm funções semelhantes.

Seio Carotídeo

Seios carotídeos são pequenas dilatações das artérias carótidas internas. Estes seios contêm barorreceptores que detectam variações na pressão sanguínea e transmitem esta informação ao sistema nervoso central. A camada média da parede arterial é mais delgada nos seios carotídeos e responde a mudanças na pressão sanguínea. A camada íntima e a adventícia são muito ricas em terminações nervosas. Os impulsos dos nervos aferentes são processados pelo cérebro de modo a controlar a vasoconstrição e a manter a pressão sanguínea normal.

Anastomoses Arteriovenosas

As anastomoses arteriovenosas participam na regulação do fluxo sanguíneo em certas regiões do corpo. As anastomoses arteriovenosas são comunicações diretas entre arteríolas e vênulas. O diâmetro da luz dos vasos da anastomose varia com a condição fisiológica do órgão. Mudanças no diâmetro destes vasos regulam a pressão sanguínea, o fluxo, a temperatura e a conservação de calor em determinadas áreas do corpo (Fig. 11.6). Além dessas conexões diretas entre arteríolas e vênulas, existem estruturas mais complexas, como o *glomus* (plural, *glomera*), que se localizam principalmente nas pontas dos dedos, no leito das unhas e nas orelhas. Quando a arteríola penetra na cápsula de te-

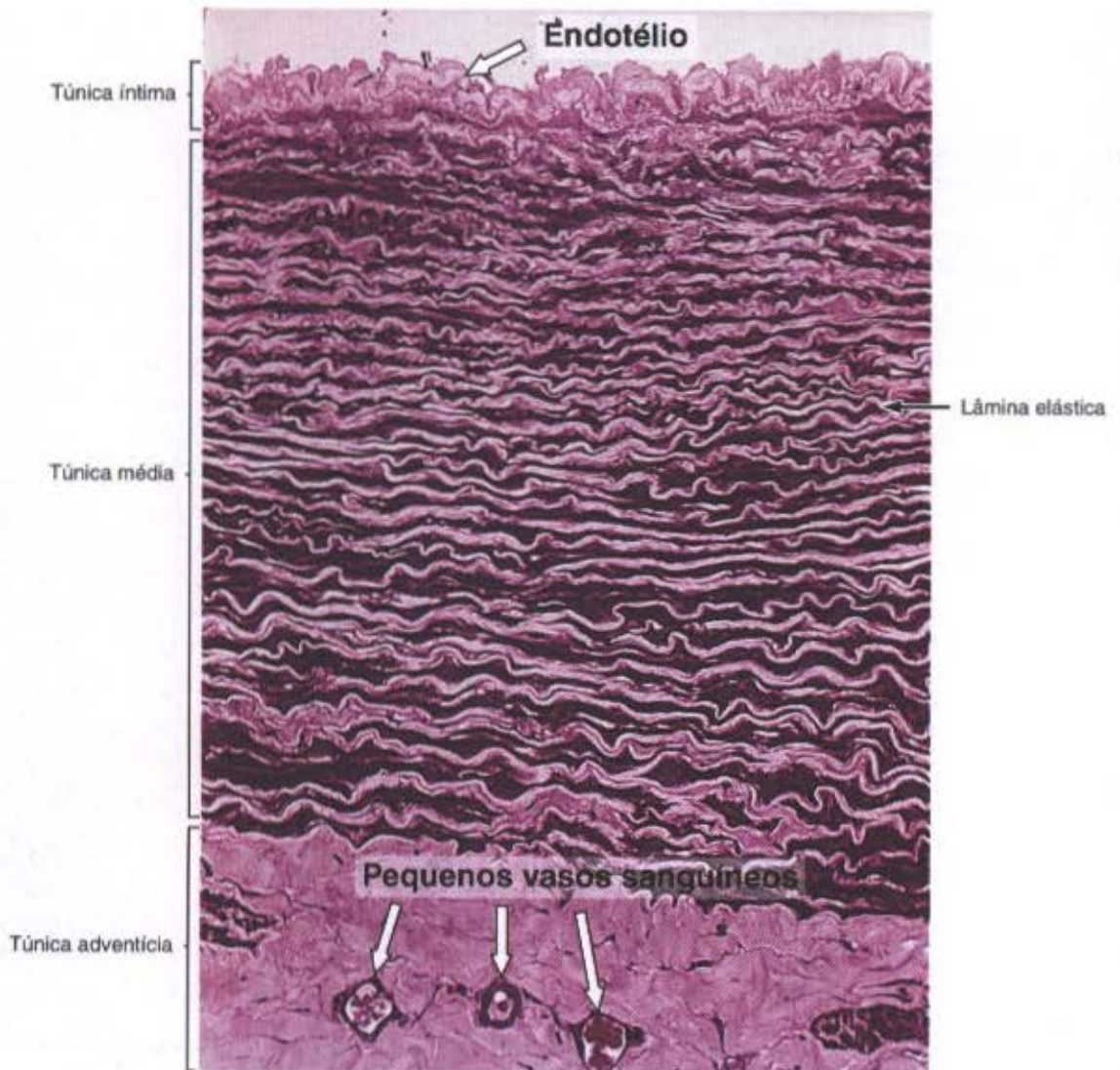



Fig. 11.14 Corte transversal que mostra parte de uma artéria elástica (artéria de grande calibre) exibindo uma túnica média be desenvolvida contendo várias lâminas elásticas. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

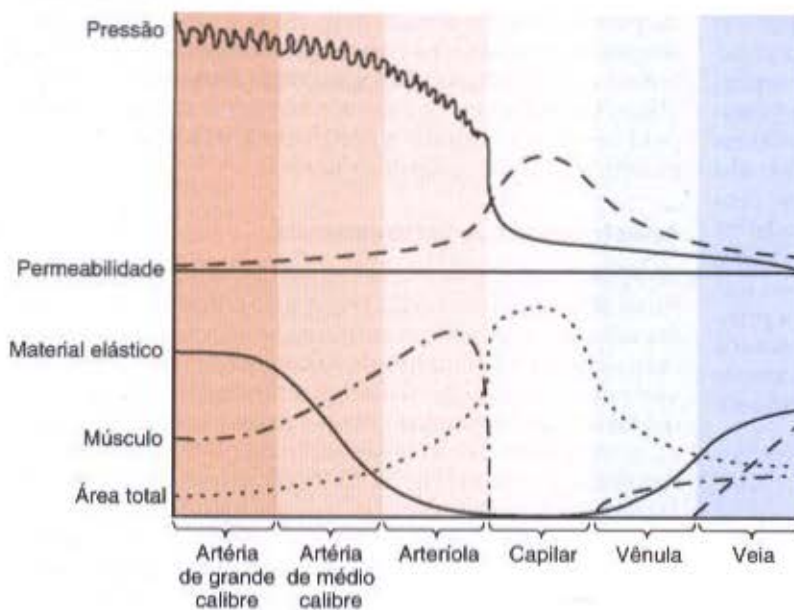
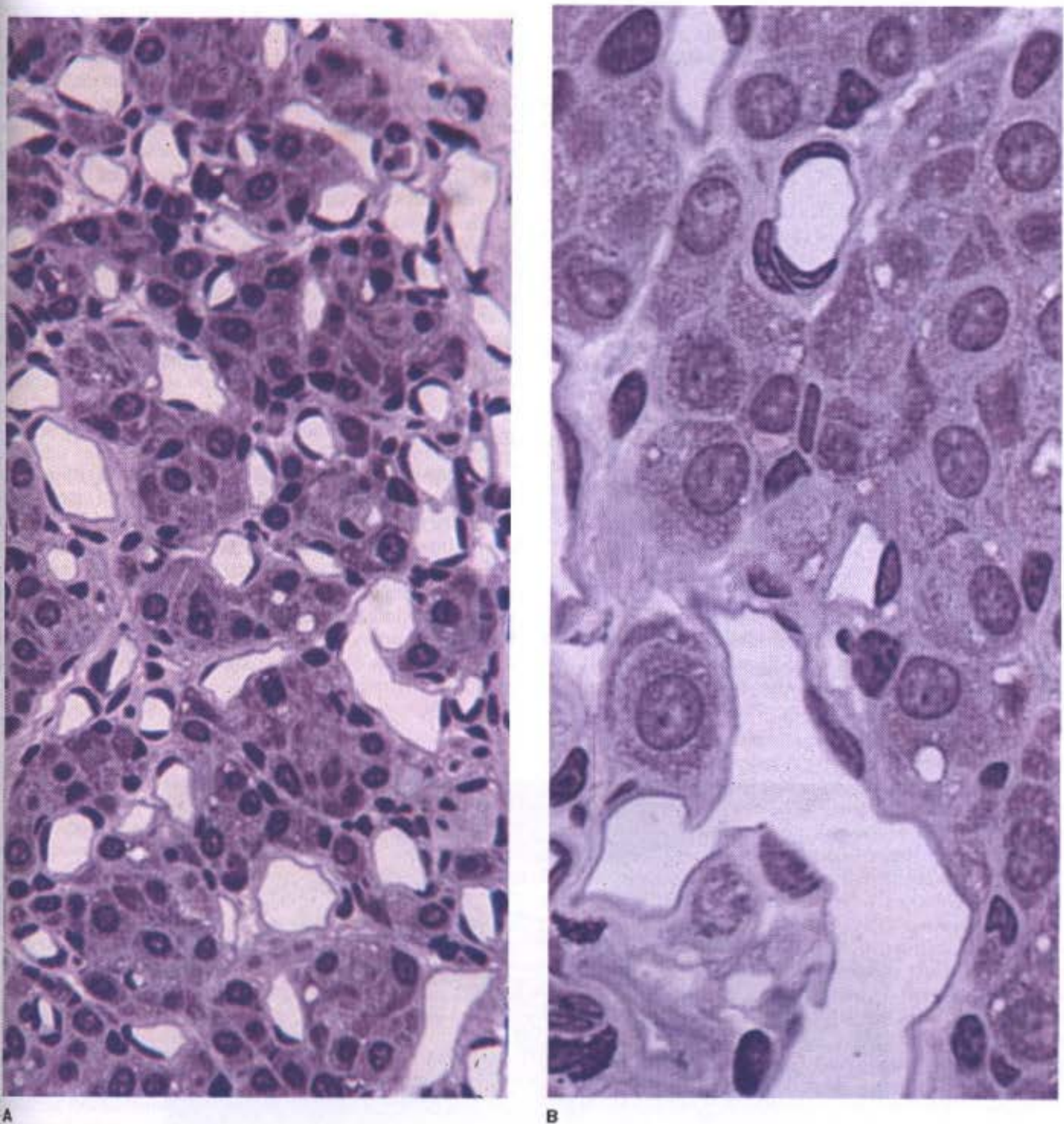



Fig. 11.15 Gráfico que mostra a relação entre as ca-racterísticas da circulação sanguínea (acima) e a es-trutura dos vasos sanguíneos (abaixo). A pressão d sangue arterial e a rapidez do fluxo diminuem e s tornam mais constantes à medida que se distanciam do coração. Esta diminuição coincide com a reduçã do número de fibras elásticas e um aumento no nú-mero de células musculares nas artérias. O gráfic ilustra as mudanças graduais na estrutura dos va-sos e suas propriedades biofísicas. (Reproduzido com permissão, de Cowdry EV: *Textbook of Histology*, Lea & Febiger, 1944.)

g. 11.16 **A** e **B:** Ambas as fotomicrografias são cortes de um corpo carotídeo. Esta estrutura é altamente vascularizada e sensível à póxia. Suas células principais possuem grânulos com porção central densa contendo catecolaminas e são envolvidas por células de stentação semelhantes às células da glia. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. **A**, pequeno aumento; **B**, médio aumento.

cido conjuntivo do *glomus*, perde a membrana elástica interna e desenvolve uma parede muscular espessa e luz estreita. Há indicações de que estas anastomoses arteriovenosas participem de fenômenos fisiológicos, como a regulação do fluxo de sangue local e da pressão sanguínea. Todas as anastomoses arteriovenosas são ricamente inervadas por terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas.

Vênulas Pós-capilares e Capilares

Vênulas pós-capilares e capilares participam das trocas entre o sangue e os tecidos. As vênulas possuem um diâmetro de 0,2 a 1 mm. A túnica íntima destes vasos é composta de endotélio e de uma camada subendotelial muito delgada. A camada média das vênulas muito pequenas pode conter apenas células pericíticas contráteis. Estes vasos são chamados de vênulas **pós-capilares ou vênulas pericíticas**. Normalmente o diâmetro do lúmen das vênulas atinge 50 μm. A maioria das vênulas, entretanto, é do tipo muscular, possuindo pelo menos algumas células musculares lisas na sua parede (Figs. 11.1 e 11.9). Vênulas pós-capilares apresentam várias características em comum com vasos capilares, como, por exemplo, participação em processos inflamatórios e trocas de moléculas entre o sangue e tecidos. As vênulas também podem influenciar o fluxo de sangue nas arteríolas através da produção e secreção de substâncias vasoativas difusíveis.

Veias

A maioria das veias são de **pequeno** ou **médio** diâmetro (Figs. 11.10 e 11.17), cujo valor varia de 1 a 9 mm. A íntima possui normalmente uma camada subendotelial fina que pode estar muitas vezes ausente. A média consiste em pacotes de pequenas células musculares lisas entremeadas com fibras reticulares e uma rede delicada de fibras elásticas. A camada adventícia é bem desenvolvida e rica em colágeno.

Os grandes troncos venosos, perto do coração, são veias de grande calibre. As grandes veias possuem uma túnica íntima bem desenvolvida, mas a média é muito fina, com poucas camadas de células musculares lisas e abundante tecido conjuntivo. Nas veias, a camada adventícia é a mais espessa e bem desenvolvida das túnicas; elas freqüentemente contêm feixes longitudinais de músculo liso (Fig. 11.8). Estas veias, particularmente as maiores, possuem válvulas no seu interior (Fig. 11.9). As válvulas consistem em dobras da túnica íntima, em forma de meia-lua, que se projetam para o interior da luz. Elas são compostas de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e são revestidas em ambos os lados por endotélio. As válvulas são especialmente numerosas em vasos dos membros inferiores. Estas estruturas, juntamente com a contração do músculo esquelético que circunda as veias, direcionam o sangue venoso de volta para o coração.

Coração

O coração é um órgão muscular que se contrai ritmicamente, enquanto bombeia o sangue pelo sistema circulatório. Também é responsável pela produção de um hormônio chamado fator **natriurético atrial**. Suas paredes são constituídas de três túnicas: a interna, ou endocárdio; a média, ou miocárdio; e a externa, ou pericárdio. A região central fibrosa do coração, chamada impropriamente de **esqueleto fibroso**, serve de ponto de apoio para as válvulas, além de ser também o local de origem e inserção das células musculares cardíacas.

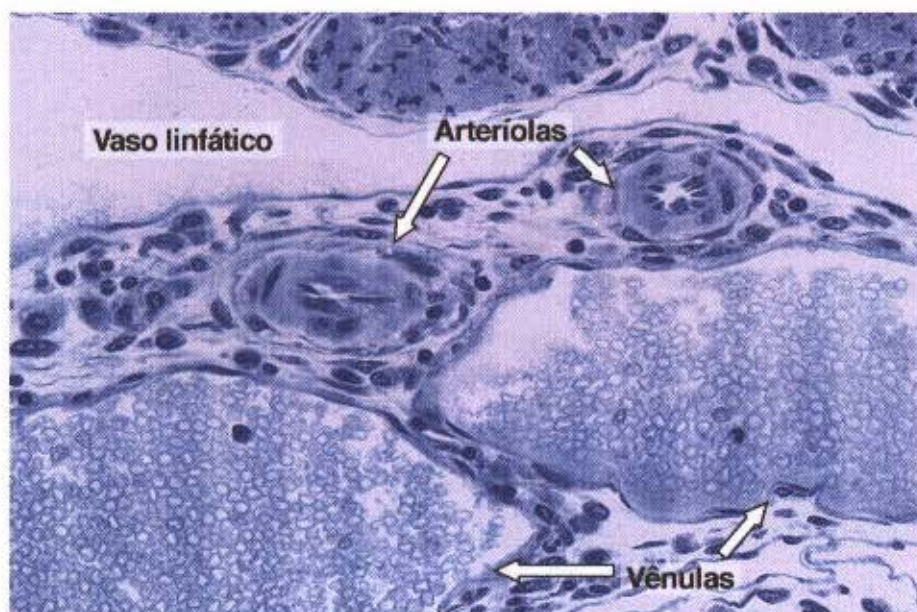



Fig. 11.17 Corte transversal de vênulas (abaixo) e duas arteríolas (acima). Note que as paredes das artérias são mais espessas do que as paredes das vênulas. Um vaso linfático pode ser visto na porção inferior da figura. Abundante tecido conjuntivo frouxo envolve os vasos. Coloração: azul de toluidina. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por TMT Zorn.)

O **endocárdio** é o homólogo da íntima dos vasos san-ííneos e é constituído por endotélio que repousa sobre na camada subendotelial delgada de tecido conjuntivo ouxo que contém fibras elásticas e colágenas bem como gumas células musculares lisas. Conectando o miocárdio camada subendotelial, existe uma camada de tecido con-ntivo (freqüentemente chamada **de camada subendocar-al**), que contém veias, nervos e ramos do sistema de con-ução do impulso do coração (células de Purkinje).

O **miocárdio** é a mais espessa das túnicas do coração e nsiste em células musculares cardíacas (ver Cap. 10) or-nizadas em camadas que envolvem as câmaras do cora-o como uma espiral complexa. Um número grande des-s camadas se insere no esqueleto cardíaco fibroso. O ar-njo destas células musculares é extremamente variado, e modo que mesmo em um corte histológico de uma área equena são vistas células orientadas em muitas direções.

O coração está coberto externamente por um epitélio avimentoso simples (mesotélio) que se apóia em uma fina amada de tecido conjuntivo que constitui o **epicárdio**. A amada subepicardial de tecido conjuntivo frouxo contém eias, nervos e gânglios nervosos. O tecido gorduroso que eralmente envolve o coração se acumula nesta camada. O picárdio corresponde ao folheto visceral do **pericárdio**, membrana serosa que envolve o coração. Entre o folheto vis-eral (epicárdio) e o folheto parietal existe uma quantidade equena de fluido que facilita os movimentos cardíacos.

O esqueleto cardíaco é composto de tecido conjuntivo enso. Seus principais componentes são o **septo membra-oso**, o **trígono fibroso** e o **ânulo fibroso**. Estas estruturas ão formadas por um tecido conjuntivo denso, com fibras e colágeno grossas orientadas em várias direções. Nódu-s de cartilagem fibrosa são encontrados em certas re-iões desse esqueleto fibroso.

As válvulas cardíacas consistem em um arcabouço cen-al de tecido conjuntivo denso (contendo colágeno e fibras ásticas), revestido em ambos os lados por uma camada e endotélio. As bases das válvulas são presas aos anéis brosos do esqueleto cardíaco.

O coração possui um sistema próprio para gerar um estí-ulo rítmico que é espalhado por todo o miocárdio. Este sis-ma é constituído por dois nodos localizados no átrio, o **nodo noatrial** e o **nodo atrioventricular**, e pelo **feixe atrioventri-ılar**. Este feixe se origina do nodo do mesmo nome e se ra-ifica para ambos os ventrículos. As células do sistema ge-dor e condutor do impulso do coração estão funcionalmente nectadas através de junções do tipo comunicantes. O nodo noatrial é uma massa de células musculares cardíacas es-ecializadas. São células fusiformes, menores do que as célu-s musculares do átrio, e possuem menor quantidade de iofibrilas. O nodo atrioventricular é semelhante ao nodo noatrial, suas células, porém, ramificam-se e emitem proje-es citoplasmáticas em várias direções, formando uma rede.

O feixe **atrioventricular** origina-se do nodo do mesmo ome e, no seu início, é formado por células semelhantes uelas do nodo. Porém, mais distalmente, estas células rnam-se maiores e adquirem uma forma característica. as são chamadas de **fibras de Purkinje** e possuem um dois núcleos centrais e citoplasma rico em mitocôndri-e glicogênio. As miofibrilas são escassas e restritas à eriferia do citoplasma (Fig. 11.21). Após um certo trajeto tecido subendocárdico, os ramos do feixe atrioventricular se subdividem e penetram na espessura do ventrículo, tornando-se intramiocárdicos. Este arranjo é importante porque permite que o estímulo penetre nas camadas mais internas da musculatura do ventrículo.

Tanto os ramos do simpático quanto do parassimpático (divisões do sistema nervoso autônomo) contribuem para a inervação do coração e formam um plexo extenso na base deste. Células nervosas ganglionares e fibras nervosas estão presentes nas regiões próximas aos nodos sinoatrial e atrioventricular. Embora esses nervos não afetem a geração do batimento cardíaco, processo atribuído ao nodo sinoatrial (marcapasso), eles afetam o ritmo do coração durante várias situações (exercícios fisiológicos, emoções). A estimulação do parassimpático (nervo vago) diminui os batimentos cardíacos, enquanto a estimulação do simpático tem um efeito contrário.

APLICAÇÃO MÉDICA

Entre as fibras musculares do miocárdio existem numerosas terminações nervosas livres e aferentes (levam impulsos para o sistema nervoso central). Estas terminações nervosas são relacionadas com a sensibilidade à dor. A obstrução parcial das artérias coronárias causa um suprimento deficiente de oxigênio para o miocárdio e conseqüente dor (**angina do peito**). Esta mesma inervação sensorial é estimulada durante o ataque cardíaco isquêmico. Nesses casos a dor é muito intensa porque as fibras musculares morrem como conseqüência dos baixos níveis de oxigênio.

O Sistema Vascular Linfático

O sistema vascular linfático retorna o líquido extracelular para o fluxo sanguíneo. Além dos vasos sanguíneos, o corpo humano possui um sistema de canais de paredes finas revestidas por endotélio que coleta o fluido dos espaços intersticiais e o retorna para o sangue. Este fluido é denominado de linfa e, diferentemente do sangue, circula somente na direção do coração. Os **capilares linfáticos** originam-se nos diferentes tecidos como vasos finos e sem aberturas terminais (fundo de saco), que consistem em uma única camada de endotélio e uma lâmina basal incompleta (Figs. 11.18, 11.22 e 11.23). Capilares linfáticos são mantidos abertos através de numerosas microfibrilas elásticas, as quais também se ancoram firmemente ao tecido conjuntivo que os envolve. Os finos vasos linfáticos convergem gradualmente e finalmente terminam em dois grandes troncos — o **ducto torácico**, que desemboca na junção da veia jugular interna com a veia subclávia esquerda, e o **ducto linfático direito**, que desemboca na confluência das veias subclávia e jugular internas direitas. Ao longo de seu trajeto, os vasos linfáticos atravessam os linfonodos, cujas características morfológicas e funções são discutidas no Cap. 14. Vasos linfáticos são encontrados na maioria dos órgãos, com raras exceções, tais como o sistema nervoso central e a medula óssea.

Os vasos linfáticos têm uma estrutura semelhante à das veias, a não ser pelas paredes mais finas e por não apresentarem uma separação clara entre as túnicas (íntima, média, adventícia). Eles também possuem um maior número de válvulas no seu interior (Fig. 11.23). Nas porções entre as válvulas, os vasos linfáticos apresentam-se dilatados e exibem um aspecto nodular ou em colar de contas.

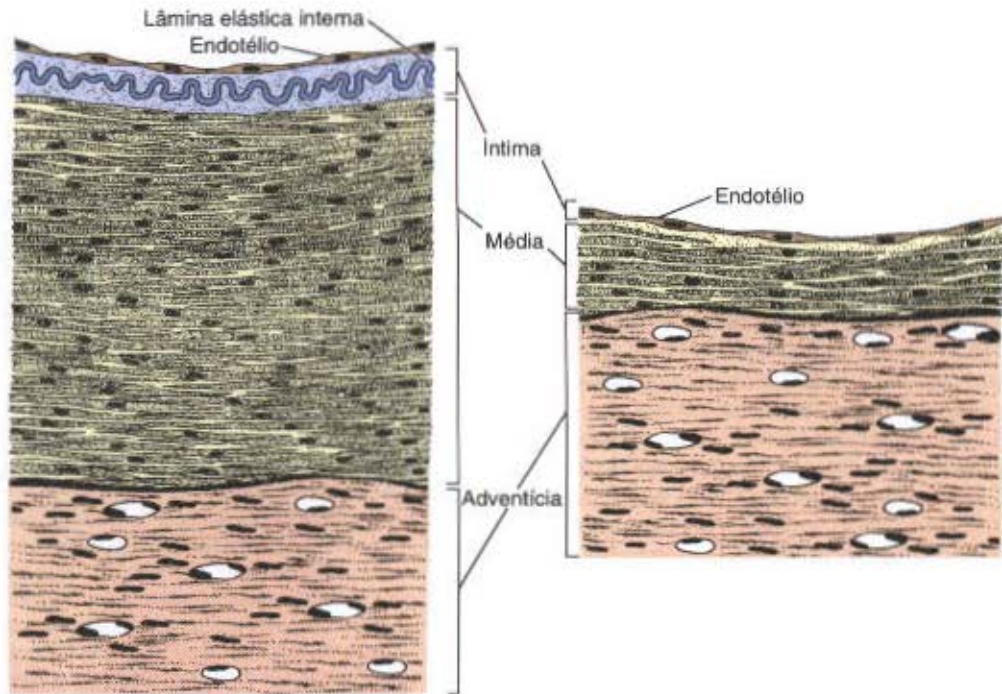



Fig. 11.18 Diagrama comparando a estrutura de uma artéria muscular (esquerda) e sua veia acompanhante (direita). Note que a túnica íntima e a túnica média são muito desenvolvidas na artéria mas não na veia.

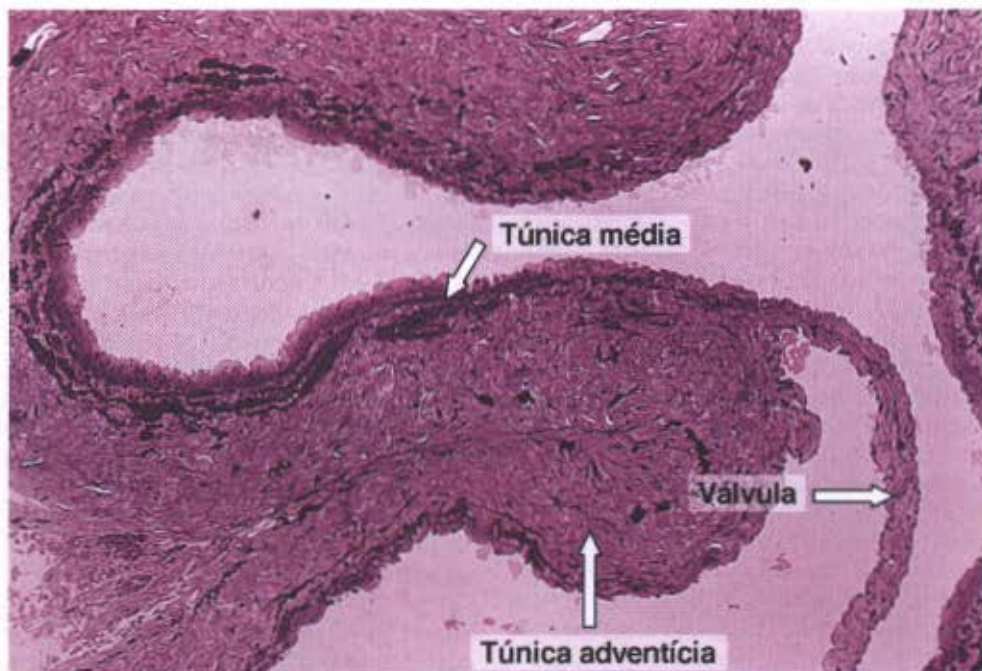



Fig. 11.19 Corte mostrando parte de uma grande veia. Este tipo de vaso possui uma túnica média muito delgada que contrasta com a espessa túnica adventícia composta por tecido conjuntivo denso. Note a presença de válvulas. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

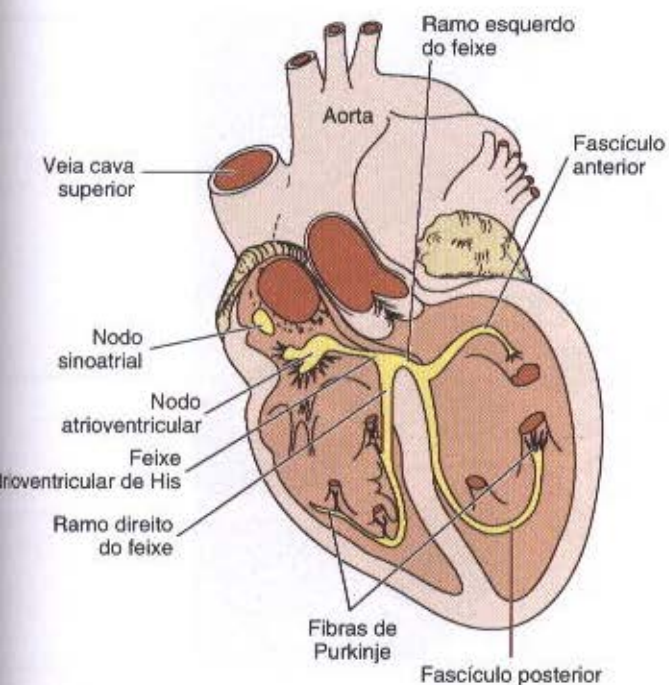



Fig. 11.20 Diagrama do coração mostrando o sistema gerador de impulso e o sistema condutor.

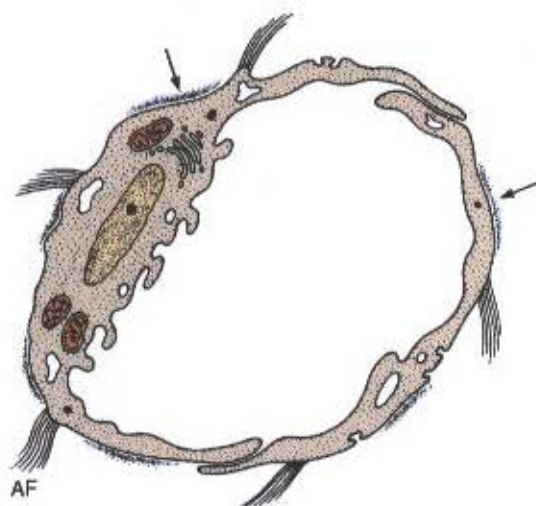



Fig. 11.22 Estrutura de um capilar linfático como visto ao microscópio eletrônico. Note a sobreposição das bordas livres das células endoteliais, a lâmina basal descontínua (setas) e a trama de fibrilas colágenas de ancoragem (AF). (Cortesia de J James.)

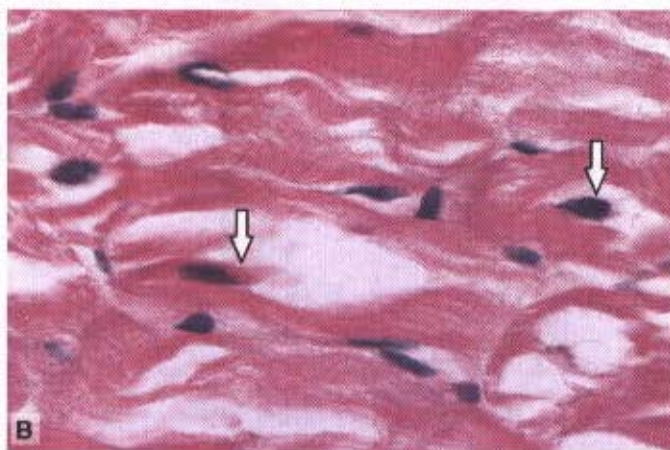
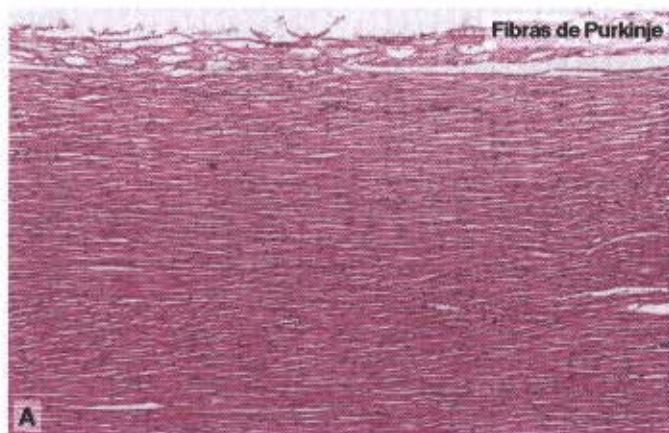



Fig. 11.21 A: Fibras de Purkinje do sistema de condução do impulso. Coloração: HE. Pequeno aumento. **B:** Grande aumento mostrando detalhes das células de Purkinje, as quais são caracterizadas pelo reduzido número de miofibrilas localizadas preferencialmente na periferia da célula. A área mais clara em volta do núcleo (setas) das células condutoras é conseqüência do acúmulo de glicogênio naquele local, o qual não é preservado neste tipo de preparação. Coloração: HE. Grande aumento. (Fotomicrografias obtidas por TMT Zorn.)

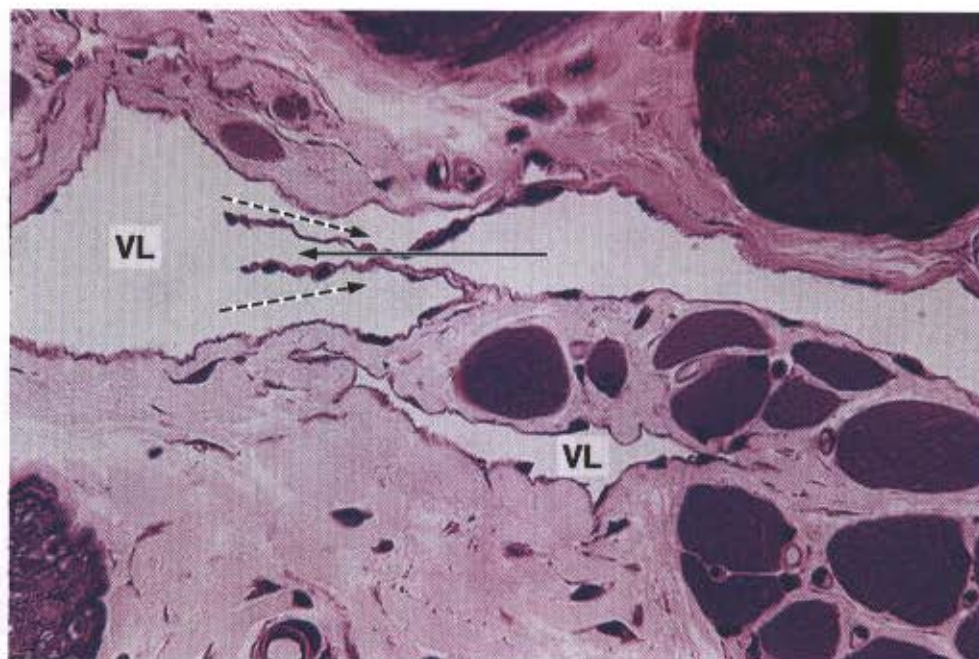



Fig. 11.23 Dois vasos linfáticos pequenos (VL). O vaso no topo está cortado longitudinalmente e mostra uma válvula, a estrutura responsável pelo fluxo unidirecional da linfa. A seta cheia mostra a direção do fluxo da linfa e a linha pontilhada mostra como as válvulas evitam refluxo de linfa. Note a parede muito delgada deste vaso. Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

Como nas veias, a circulação linfática é ajudada pela ação de forças externas (p. ex., contração dos músculos esqueléticos circunjacentes) sobre as suas paredes. Estas forças, que agem intermitentemente, associadas à grande quantidade de válvulas, impulsionam a linfa em um fluxo unidirecional. A contração rítmica da musculatura lisa da parede dos vasos linfáticos maiores ajuda a impulsionar a linfa na direção do coração.

A estrutura dos grandes **ductos linfáticos** (ducto torácico e ducto torácico direito) é semelhante à das veias, exibindo uma camada média reforçada por músculo liso. Estes feixes musculares se organizam nas direções longitudinal e circular, com predominância de fibras longitudinais. A adventícia é relativamente pouco desenvolvida. Como as artérias e as veias, os ductos linfáticos de grande porte também contêm *vasa vasorum* e uma rica rede neural.

A função do sistema linfático é retornar ao sangue o fluido dos espaços intersticiais. Ao entrar nos vasos capilares linfáticos, esse fluido contribui para a formação da parte líquida da linfa. Contribui ainda para a circulação de linfócitos e outros fatores imunológicos que penetram nos vasos linfáticos quando estes atravessam os órgãos linfóides.

BIBLIOGRAFIA

Boegehold MA et al: Shear-dependent release of venular nitric oxid: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. *Am J Phisiol* **271**:H387,1996.

Cantin MJ et al: Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* **80**:113, 1984.

Challice CE, Viragh S (editors): *Ultrastructure of the Mammalian Heart*. Academic Press, 1973.

Cliff WJ: *Blood Vessels*, Cambridge Univ Press, 1976.

Johnson PC: *Peripheral Circulation*. Wiley, 1978.

Joyce NE et al: Contractile proteins in pericytes. *J Cell Biol* **100**:1387, 1985.

Leak LV: Normal anatomy of the lymphatic vascular system. In: *Handbuch der Allgemeine Pathologie*. Meesen H (editor). Springer-Verlag, 1972.

Li X, Erickson U: Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. *Int J Biochem Cell Biol* **33**:421, 2001.

Masuda H, Kalka C, Asahara T: Endothelial progenitor cells for regeneration. *Hum Cell* **13**:153, 2000.

Rhodin JAG: Architecture of the vessel wall. *Handbook of Physiology*, Section 2. Cardiovascular System, vol. 2. Amer Physiological Society, 1980.

Richardson JB, Beaulines A: The cellular site of action of angiotensin. *J Cell Biol* **51**:419, 1971.

Simionescu N: Cellular aspects of transcapillary exchange. *Physiol Rev* **63**:1536, 1983.

Thorgeirsson G, Robertson AL Jr: The vascular endothelium: Pathobiologic significance. *Am J Pathol* **93**:802, 1978.

Wagner D, Marder J: Biosynthesis of von Willebrand protein by human endothelial cells: Processing steps and their intracellular localization. *J Cell Biol* **99**:2123, 1984.

12

Células do Sangue

O sangue é o líquido contido num compartimento fecha-do, o aparelho circulatório, que o mantém em movimento regular e unidirecional, devido essencialmente às contrações rítmicas do coração. O volume total de sangue numa pessoa normal é de aproximadamente 7% do peso corporal.

A observação microscópica *in vivo* dos capilares (na conjuntiva ocular de humanos, no mesentério de animais anestesiados) mostra que o sangue é formado pelos glóbulos sanguíneos e pelo plasma, parte líquida, na qual os primeiros estão suspensos. Os glóbulos sanguíneos são os **eritrócitos** ou **hemácias**, as **plaquetas** (fragmentos do citoplasma dos megacariócitos da medula óssea) e diversos tipos de **leucócitos** ou **glóbulos brancos**.

Quando removido do sistema circulatório o sangue coagula, e do coágulo separa-se um líquido amarelo-claro, o soro sanguíneo.

O sangue colhido por punção venosa, tratado por anticoagulantes (heparina, por exemplo) e em seguida centrifugado, separa-se em várias camadas que refletem sua heterogeneidade (Fig. 12.1). Ao resultado obtido por essa sedimentação, realizada em tubos de vidro de dimensões padronizadas, chama-se **hematócrito**.

No hematócrito, o plasma corresponde ao sobrenadante translúcido e amarelado. Os glóbulos sedimentam em duas camadas facilmente distinguíveis. A camada inferior (35 a 50% do volume total do sangue) tem cor vermelha e é formada pelas hemácias. A camada imediatamente superior (1% do volume de sangue) tem cor acinzentada e contém os leucócitos, que são menos densos do que os eritrócitos. Sobre os leucócitos repousa delgada camada de plaquetas, não distinguível a olho nu.

O hematócrito permite estimar o volume de sangue ocupado pelas hemácias em relação ao sangue total. Os valores normais são de 35-45% na mulher e 40-50% no homem.

O sangue é principalmente um meio de transporte. Por seu intermédio, os leucócitos, células que desempenham várias funções de defesa (Tabela 12.1) e constituem uma das primeiras barreiras contra a infecção, percorrem constantemente o corpo, atravessam por **diapedese** a parede das vênulas e capilares e concentram-se rapidamente nos tecidos atacados por microrganismos, onde desempenham suas funções defensivas. Diapedese é a saída ativa de leucócitos para fora do sistema circulatório, por movimentos amebóides. O sangue transporta oxigênio (Fig. 12.2) e gás carbônico (CO_2), o primeiro ligado à hemoglobina dos eritrócitos e o segundo ou ligado à hemoglobina e a outras proteínas dos eritrócitos, ou dissolvido no plasma. O plasma também transporta nutrientes e metabólitos dos locais de absorção ou síntese, distribuindo-os pelo organismo.

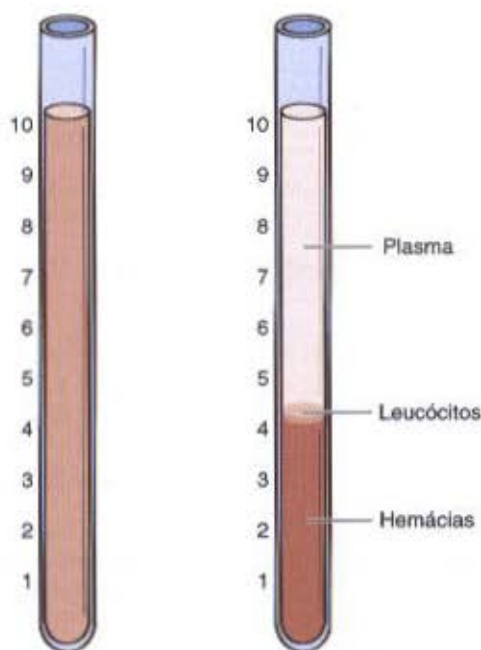



Fig. 12.1 Dois tubos de hematócrito com sangue: o da esquerda antes e o da direita depois da centrifugação. No tubo da direita (centrifugado), observar que as hemácias constituem cerca de 43% do volume sanguíneo. Entre as hemácias sedimentadas e o plasma claro sobrenadante existe uma fina camada de leucócitos.

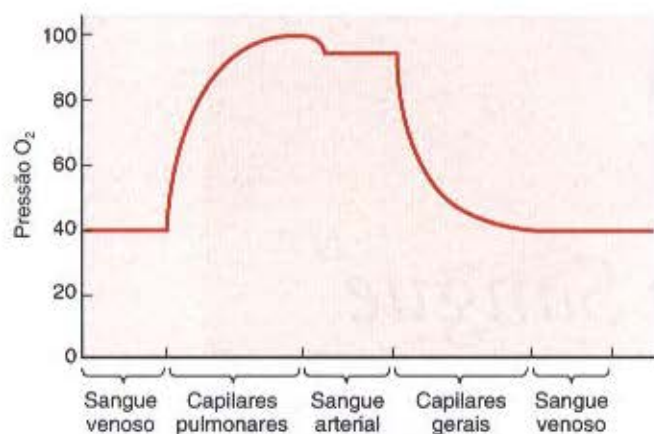



Fig. 12.2 Curva mostrando o grau de oxigenação do sangue em diversos vasos sanguíneos. A quantidade de oxigênio (pressão de O_2) aumenta nos capilares pulmonares, mantém-se alta nas artérias e cai nos capilares gerais do corpo, onde ocorrem as trocas entre o sangue e os tecidos.

Transporta, ainda, escórias do metabolismo que são removidas do sangue pelos órgãos de excreção. Como veículo de distribuição dos hormônios, o sangue possibilita a troca de mensagens químicas entre órgãos distantes. Tem, ainda, papel regulador na distribuição de calor, no equilíbrio ácido-básico e no equilíbrio osmótico dos tecidos.

Composição do Plasma

O plasma é uma solução aquosa contendo componentes de pequeno e de elevado peso molecular, que correspondem a 10% do seu volume. As proteínas plasmáticas correspondem a 7% e os sais inorgânicos, a 0,9%, sendo o restante formado por compostos orgânicos diversos, tais como aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose.

Os componentes de baixo peso molecular do plasma estão em equilíbrio, através das paredes dos capilares e das vênulas, com o líquido intersticial dos tecidos. Por isso, a composição do plasma é um indicador da composição do líquido extracelular.

As principais proteínas do plasma são as **albuminas**, as **alfa**, **beta** e **gamaglobulinas**, as **lipoproteínas** e as proteínas que participam da coagulação do sangue, como **protrombina** e **fibrinogênio**. As albuminas, que são sintetizadas no fígado e muito abundantes no plasma sanguíneo, desempenham papel fundamental na manutenção da pressão osmótica do sangue. Deficiência em albuminas causa edema generalizado. As gamaglobulinas são anticorpos e, por isso, também chamadas **imunoglobulinas** (ver Cap. 14).

Coloração das Células do Sangue

As células do sangue geralmente são estudadas em esfregaços preparados pelo espalhamento de uma gota de sangue sobre uma lâmina, onde as células ficam estira-

Tabela 12.1 Produtos e funções dos glóbulos do sangue

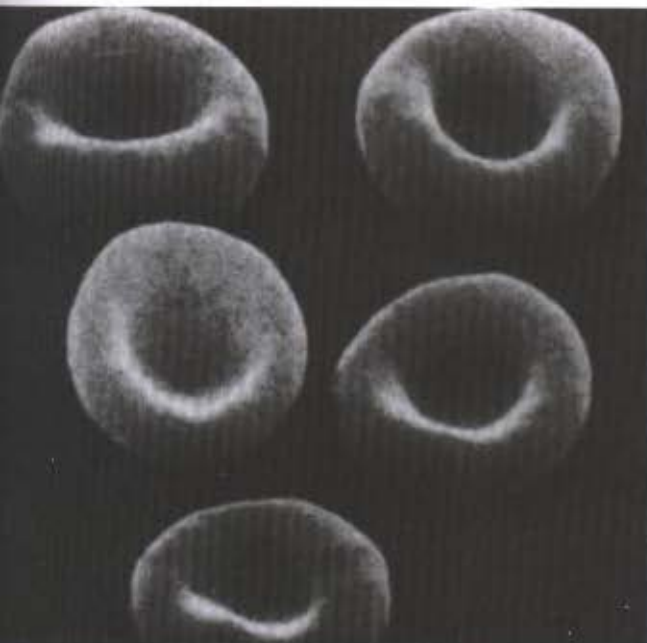
Tipo de Glóbulo	Principais Produtos	Principais Funções
Eritrócito	Hemoglobina	Transporte de O_2 e de CO_2
Leucócitos:		
Neutrófilo (célula terminal)	Grânulos específicos e lisossomos (grânulos azurófilos)	Fagocitose de bactérias
Eosinófilo (célula terminal)	Grânulos específicos, substâncias farmacologicamente ativas	Defesa contra helmintos parasitas; modulação do processo inflamatório
Basófilo (célula terminal)	Grânulos específicos contendo histamina e heparina	Liberação de histamina e outros mediadores da inflamação
Monócito (não é célula terminal)	Lisossomos	Diferenciação em macrófagos teciduais, que fagocitam, matam e digerem protozoários, certas bactérias, vírus e células senescentes
Linfócito B	Imunoglobulinas	Diferenciação em plasmócitos (células produtoras de anticorpos)
Linfócito T	Substâncias que matam células. Substâncias que controlam a atividade de outros leucócitos (interleucinas)	Destruição de células infectadas por vírus
Linfócito NK (*Natural Killer Cell*). Não tem as molédulas marcadoras dos linfócitos T e B	Atacam células infectadas por vírus e células cancerosas, sem necessitar de estimulação prévia	Destruição de células tumorais e de células infectadas por vírus
Plaquetas	Fatores de coagulação do sangue	Coagulação do sangue

as e separadas, o que facilita a observação ao micros-
pio óptico.

Esses esfregaços são corados com misturas especiais,
ue contêm eosina (corante ácido), azul-de-metileno (co-
nte básico) e azures (corantes básicos de cor púrpura).
io muito usadas as misturas de Leishman, Wright e Giem-
, designadas com os nomes dos pesquisadores que as
troduziram. Com essas misturas de corantes, as estrutu-
s acidófilas ficam na cor rosa, as basófilas em azul e as
ue fixam os azures, ditas **azurófilas**, aparecem na cor
írpura.

itrócitos

s **eritrócitos**, ou **hemácias** dos mamíferos, são anucle-
los e contêm grande quantidade de hemoglobina, uma
roteína transportadora de O_2. Em condições normais, es-
s corpúsculos, ao contrário dos leucócitos, não saem do
stema circulatório, permanecendo sempre no interior
os vasos. Os eritrócitos humanos têm a forma de disco
côncavo (Fig. 12.3). Quando suspensos em soluções iso-
nicas, medem 7,5 μm de diâmetro, com 2,6 μm de es-
essura próximo à sua borda e 0,8 μm no centro. Solu-
ões isotônicas não modificam nem o tamanho nem a for-
a das hemácias. A forma bicôncava da hemácia normal
roporciona grande superfície em relação ao volume, o
ue facilita as trocas de gases. As hemácias são flexíveis,
assando facilmente pelas bifurcações dos capilares mais
nos, onde sofrem deformações temporárias, mas não se
mpem.

A concentração normal de eritrócitos no sangue é de
roximadamente 3,9 a 5,5 milhões por microlitro
nm³), na mulher, e de 4,1 a 6 milhões por microlitro,
homem.

g. 12.3 Micrografia eletrônica de varredura de eritrócitos hu-
anos normais. Notar a forma bicôncava desses corpúsculos.
00×.

APLICAÇÃO MÉDICA

As **anemias** são doenças caracterizadas pela baixa concentração de hemoglobina no sangue. Muitas vezes, a anemia é conseqüência de uma diminuição no número de eritrócitos. No entanto, o número de eritrócitos pode ser normal, mas cada um deles conter pouca hemoglobina. Nesse caso, os eritrócitos se coram mal e, por isso, este tipo de anemia é denominado **hipocrômica**. As anemias podem ser causadas por: (1) hemorragia; (2) produção insuficiente de eritrócitos pela medula óssea; (3) produção de eritrócitos com pouca hemoglobina, geralmente por deficiência de ferro na alimentação; e (4) destruição acelerada dos eritrócitos.

O aumento na concentração de eritrócitos chama-se **eritrocitose** ou **policitemia**. Pode ser apenas uma adaptação fisiológica, como acontece com as pessoas que vivem em grandes altitudes, onde a tensão de O_2 na atmosfera é baixa. A policitemia pode, também, ser relacionada a doenças com diferentes graus de severidade. A policitemia acentuada aumenta muito a viscosidade do sangue e pode dificultar a circulação nos capilares. Na policitemia o hematócrito está elevado, indicando o aumento no volume ocupado pelas hemácias.

Eritrócitos com diâmetro maior do que 9 μm são chamados **macrócitos** e os que apresentam diâmetro menor do que 8 μm são os **micrócitos**. A presença de grande número de eritrócitos com tamanhos variados chama-se **anisocitose**.

Devido à sua riqueza em hemoglobina, uma proteína básica, os eritrócitos são acidófilos, corando-se pela eosina. Colocadas em meio hipotônico, as hemácias sofrem tumefação, tornam-se esféricas e a hemoglobina se dissolve no meio (hemólise). Restam as membranas, praticamente puras, que são conhecidas como "fantasmas" e têm sido utilizadas para o estudo da membrana celular. Ao contrário, quando os eritrócitos são suspensos em soluções hipertônicas, eles se encolhem irregularmente, deixando protuberâncias na superfície, e recebem o nome de **hemácias crenadas**.

A forma bicôncava é mantida pelas proteínas contráteis do citoesqueleto e ligadas à membrana da hemácia, que usam energia derivada da glicose. Cerca de 90% da glicose são degradados pela via anaeróbia até o estado de lactato, e os 10% restantes são utilizados pela via pentose-fosfato.

Ao penetrarem na corrente sanguínea, vindos da medula óssea vermelha onde são formados, os glóbulos vermelhos contêm ainda certa quantidade de ribossomos. Quando corados, estes corpúsculos apresentam uma cor azulada, devido à basofilia do RNA. Certos corantes, como o azul-brilhante-de-cresil, precipitam o RNA, dando origem a uma delicada rede de material basófilo, que aparece bem corado em azul. Esses corpúsculos são chamados **reticulócitos** e sua concentração no sangue normal é de cerca de 1% do número total de hemácias.

A molécula da **hemoglobina** (proteína conjugada com ferro) é formada por quatro subunidades, cada uma contendo um grupo heme ligado a um polipeptídio. O grupo heme é um derivado porfirínico contendo Fe^{2+}.

Devido a variações nas cadeias polipeptídicas, distinguem-se vários tipos de hemoglobina, dos quais três são considerados normais — as hemoglobinas A1, A2 e F.

A hemoglobina A1 (Hb A1) representa 97% e a hemoglobina A2 (Hb A2), 2% da hemoglobina do adulto normal. O terceiro tipo de hemoglobina normal é característico do feto, sendo conhecido como hemoglobina fetal ou F (Hb F). Representa 100% da hemoglobina do feto e cerca de 80% da hemoglobina do recém-nascido, e sua taxa baixa progressivamente até o oitavo mês de idade, quando atinge 1%, porcentagem semelhante à encontrada no adulto.

A hemoglobina fetal é muito ávida pelo oxigênio, tendo importante papel na vida fetal, pois o feto não tem acesso ao ar e obtém oxigênio do sangue materno, através da placenta.

Nos pulmões, onde a pressão de oxigênio é alta, cada molécula de hemoglobina se combina com quatro moléculas de O_2 (uma molécula de O_2 para cada Fe^{2+} da hemoglobina), formando-se a **oxi-hemoglobina**. Esta combinação é reversível, e o oxigênio transportado pela hemoglobina é transferido para os tecidos, onde a pressão de O_2 é baixa.

A combinação da hemoglobina com o CO_2 que é normalmente produzido nos tecidos origina a **carbamino-hemoglobina**. Essa combinação também é facilmente reversível quando o sangue chega aos pulmões. Mas a maior parte do CO_2 é transportada, dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diversas alterações hereditárias da molécula de hemoglobina causam doenças, como a **anemia falciforme**, por exemplo. Essa doença é devida à mutação de um único nucleotídeo (mutação punctiforme, *point mutation*) no DNA do gene para a cadeia beta da hemoglobina. O código GAA para ácido glutâmico é modificado para GUA, código da valina. A hemoglobina que se forma (Hb S) difere da normal apenas pela presença de valina em vez de ácido glutâmico na posição 6 das cadeias beta da hemoglobina. No entanto, as conseqüências desta substituição de apenas um aminoácido são imensas. Quando desoxigenada, como acontece nos capilares, a Hb S se polimeriza e forma agregados que dão ao eritrócito uma forma comparável a um crescente ou uma foice (Fig. 12.4). Esse eritrócito **falciforme** não tem flexibilidade, é frágil e tem vida curta. O sangue se torna mais viscoso, e o fluxo sanguíneo nos capilares é prejudicado, levando os tecidos a uma deficiência em oxigênio (**hipóxia**). Pode também haver lesão da parede capilar e coagulação sanguínea.

O monóxido de carbono (CO) reage com hemoglobina, para formar a **carbo-hemoglobina**. A afinidade da hemoglobina é maior para CO do que para O_2. O monóxido de carbono aspirado desloca o O_2 e impede seu transporte pela hemoglobina, determinando uma deficiência na oxigenação dos tecidos, que pode levar à morte.

Agentes oxidantes, como os nitritos, podem transformar o Fe^{2+} (ferroso) da hemoglobina em Fe^{3+} (férrico), dando origem à **meta-hemoglobina**, composto que não tem afinidade pelo oxigênio. Mesmo em codições normais, forma-se pequena quantidade de meta-hemoglobina, que é convertida em hemoglobina pela atividade de um sistema enzimático do eritrócito, a NADH meta-hemoglobina redutase.

Chama-se **esferocitose hereditária** a um grupo de doenças das hemácias, geneticamente transmitidas, caracterizadas por hemácias esféricas e muito vulneráveis à ação dos macrófagos, causando anemia e outros distúrbios. A esferocitose é conseqüência de defeitos nas proteínas do citoesqueleto dos eritrócitos, que impedem a manutenção da forma bicôncava. A remoção cirúrgica do baço melhora os sintomas da esferocitose hereditária, porque o baço contém grande quantidade de macrófagos e é o principal órgão onde as hemácias são normalmente destruídas (ver Cap. 14).

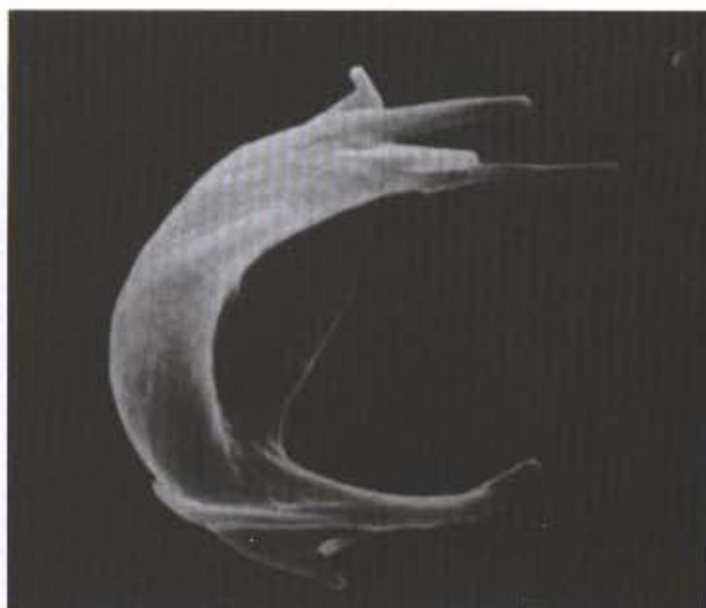
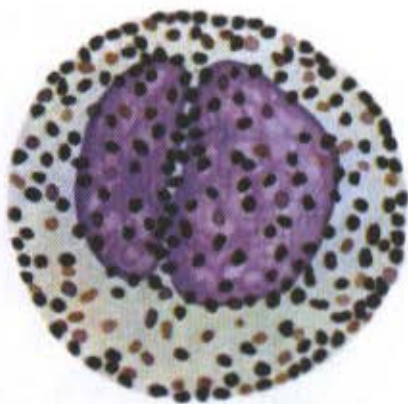
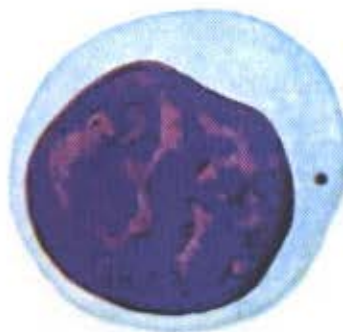
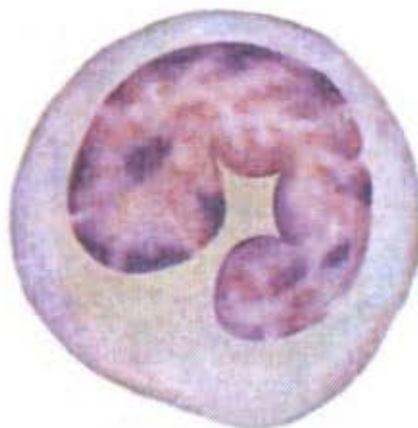



Fig. 12.4 Micrografia eletrônica de varredura de um eritrócito em forma de foice de uma pessoa homozigótica para o gene da HbS (doente de anemia falciforme). 6.500×.

. 12.5 Desenhos dos cinco tipos de leucócitos do sangue humano. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos têm grânulos que se co-
n de maneira específica com certos corantes e são chamados granulócitos. Os linfócitos e monócitos são agranulócitos, apresen-
do grânulos azurófilos presentes também em outros tipos celulares.

Durante a maturação na medula óssea, o eritrócito perde o núcleo e as outras organelas, não podendo renovar suas moléculas. Ao cabo de 120 dias (em média), as enzimas já estão em nível crítico, o rendimento dos ciclos metabólicos geradores de energia é insuficiente e o corpúsculo é digerido pelos macrófagos, principalmente no baço.

Leucócitos

Os **leucócitos** (Fig. 12.5) são incolores, de forma esférica quando em suspensão no sangue, e participam das defesas celulares e imunocelulares do organismo. São classificados em dois grupos, os **granulócitos** ou **polimorfonucleares** e os **agranulócitos**.

Os **granulócitos** têm núcleo de forma irregular e mostram no citoplasma grânulos específicos que, ao microscópio eletrônico, aparecem envoltos por membrana. De acordo com a afinidade tintorial dos grânulos específicos, distinguem-se três tipos de granulócitos: **neutrófilos, eosinófilos** e **basófilos**. Além dos grânulos específicos, essas células contêm grânulos azurófilos, que se coram em púrpura, e são lisossomos. A Tabela 12.2 mostra a composição molecular dos grânulos específicos e azurófilos. Os granulócitos são células que vivem apenas alguns dias e morrem por apoptose no tecido conjuntivo, para onde migram por diapedese.

O núcleo dos **agranulócitos** tem forma mais regular e o citoplasma não possui granulações específicas, podendo apresentar grânulos azurófilos, inespecíficos, presentes também em outros tipos celulares. Há dois tipos de agranulócitos: os **linfócitos** e os **monócitos** (Fig. 12.5).

Constantemente os leucócitos deixam os capilares e vênulas por **diapedese**, passando entre as células endoteliais para penetrar no tecido conjuntivo, onde muitos morrem por apoptose (ver Cap. 3). Calcula-se que, no adulto normal, bilhões de **granulócitos** morrem diariamente no tecido conjuntivo. Os restos celulares são removidos rapidamente pelos macrófagos, sem desencadear resposta inflamatória.

Todavia, quando os tecidos são invadidos por microrganismos os leucócitos são atraídos por **quimiotaxia**, isto é, substâncias originadas dos tecidos, do plasma sanguíneo e dos microrganismos provocam nos leucócitos uma resposta migratória, dirigindo-se estas células para os locais onde existe maior concentração dos agentes quimiotáticos.

O número de leucócitos por microlitro (milímetro cúbico) de sangue no adulto normal é de 6.000 a 10.000. A Tabela 12.3 mostra o número e a porcentagem de glóbulos sanguíneos. Chama-se **leucocitose** ao aumento e **leucopenia** à diminuição do número de leucócitos no sangue.

Neutrófilos (Leucócitos Polimorfonucleares)

Os **neutrófilos**, ou **polimorfonucleares**, têm núcleos formados por dois a cinco lóbulos (mais freqüentemente, três lóbulos) ligados entre si por finas pontes de cromatina (Fig. 12.6). A célula muito jovem tem núcleo não segmentado em lóbulos, sendo chamada de **neutrófilo com núcleo em bastonete** ou, simplesmente, **bastonete**. Nessas células, o núcleo tem a forma de um bastonete curvo (Fig. 13.5).

Tabela 12.2 Composição dos grânulos dos leucócitos humanos

Tipo Celular	Grânulos Específicos	Grânulos Azurófilos
Neutrófilo	Fosfatase alcalina Colagenase Lactoferrina Lisozima Proteínas básicas antibacterianas, não enzimáticas	Fosfatase ácida α-Manosidase Arilsulfatase β-Galactosidase β-Glicosidase Catepsina 5′-Nucleotidase Elastase Colagenase Mieloperoxidase Lisozima Proteínas antibacterianas catiônicas
Eosinófilo	Fosfatase ácida Arilsulfatase β-Glicuronidase Ribonuclease Peroxidase eosinofílica Proteína básica principal	
Basófilo	Fator quimiotático dos eosinófilos Heparina Histamina Peroxidase	

Tabela 12.3 Número e porcentagem dos glóbulos do sangue (adulto)

Glóbulo	Quantidade Aproximada por Microlitro, μL*	Porcentagem Aproximada
Hemácias		
	Na mulher: 3,9 a 5,5 milhões	
	No homem: 4,1 a 6,0 milhões	
Reticulócitos		1% do número de hemácias
Leucócitos	6.000–10.000	
Neutrófilos	5.000	60-70%
Eosinófilos	150	2-4%
Basófilos	30	0,5%
Linfócitos	2.400	20-30%
Monócitos	150	3-8%
Plaquetas	200.000 a 400.000	

*Microlitro (μL) e milímetro cúbico (mm^3) são unidades idênticas.

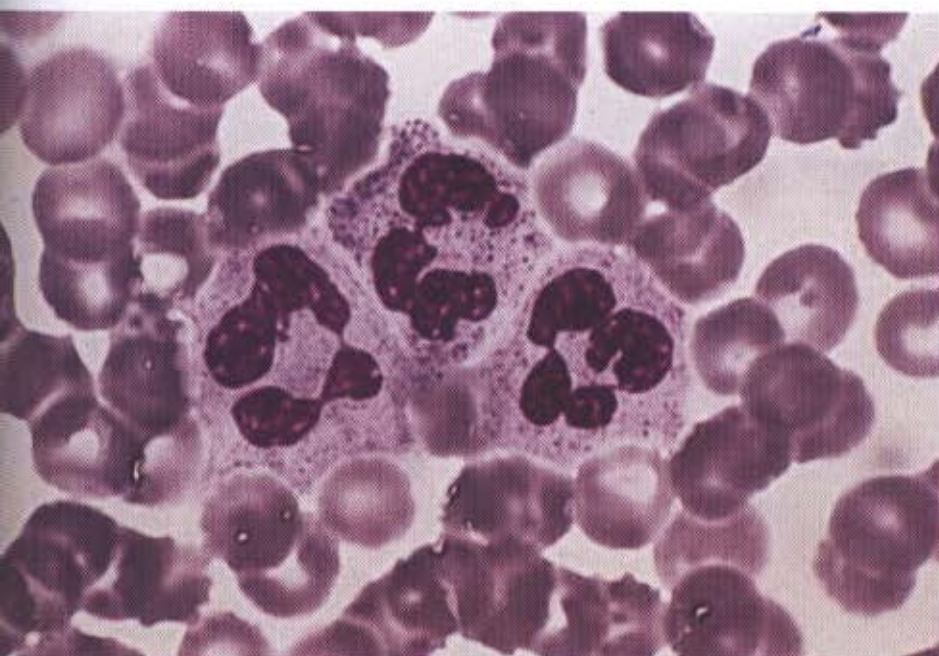



Fig. 12.6 Fotomicrografia de um esfregaço de sangue mostrando três neutrófilos e diversos eritrócitos. Cada neutrófilo tem apenas um núcleo, porém com um número variável de lóbulos. Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.

APLICAÇÃO MÉDICA

No sangue normal existe apenas pequeno número de bastonetes, e o aumento da quantidade dessas células indica um aumento na produção de neutrófilos pela medula óssea vermelha, geralmente devido a infecções bacterianas. Os neutrófilos cujos núcleos têm mais de cinco lóbulos são chamados **hipersegmentados** e geralmente são células velhas. Embora em condições normais exista um paralelismo entre o número de lóbulos e a idade do neutrófilo, em certas doenças é possível encontrar neutrófilos jovens porém com o núcleo hipersegmentado.

Nos núcleos dos neutrófilos das pessoas do sexo feminino, aparece freqüentemente um pequeno apêndice, muito menor do que um lóbulo nuclear, com a forma de uma raquete. Essa raquete contém a cromatina sexual, constituída por um cromossomo X heterocromático (condensado) que não transcreve seus genes.

O citoplasma do neutrófilo apresenta principalmente dois tipos de granulações: os grânulos específicos, muito finos, e os grânulos azurófilos (lisossomos). Ao microscópio eletrônico (Fig. 12.7) os grânulos azurófilos são maiores e mais elétron-densos do que os grânulos específicos.

O neutrófilo é uma célula em estágio final de diferenciação, realizando uma síntese protéica muito limitada.

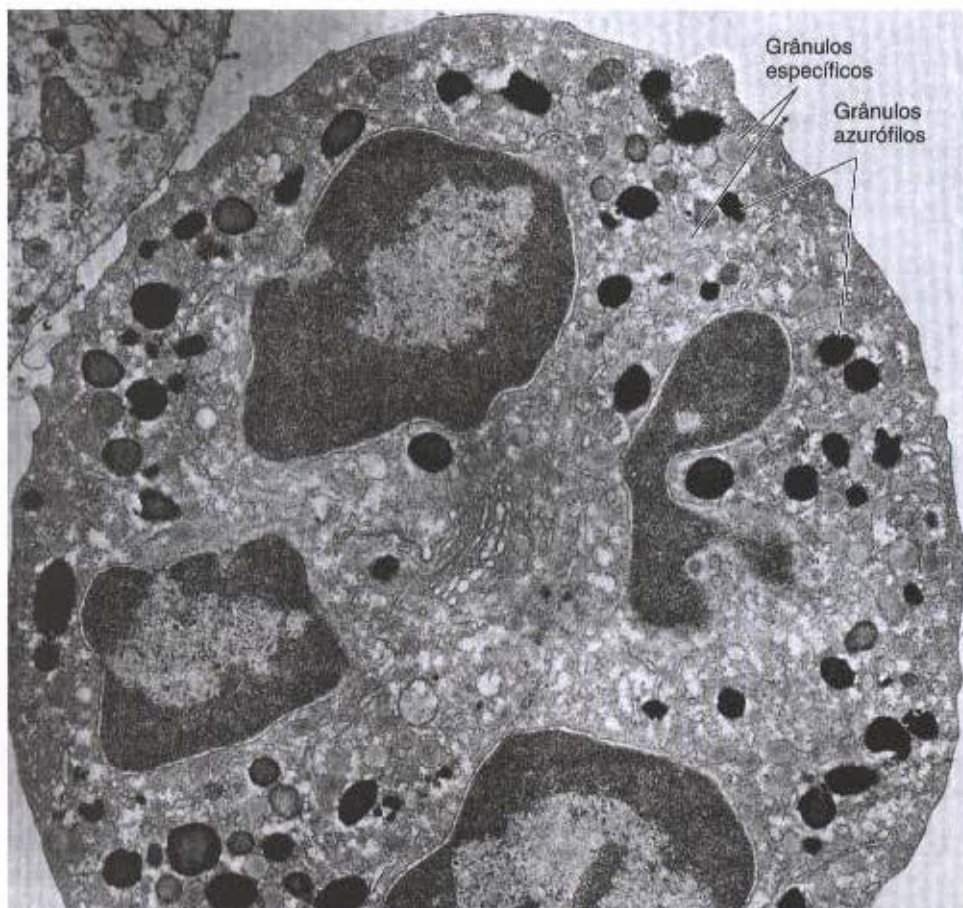



Fig. 12.7 Micrografia eletrônica um neutrófilo humano após reaç histoquímica para peroxidase. O toplasma contém dois tipos de g nulos: os grânulos específicos menores e pálidos por serem pero dase-negativos; os grânulos azuró los são maiores e peroxidase-posi vos. O núcleo, lobulado, aparece quatro partes separadas. 27.000 (Reproduzido com permissão Bainton DF: Selective abnormalit of azurophil and specific granules human neutrophilic leukocytes. *Proc* **40**:1443, 1981.)

Apresenta poucos perfis do retículo endoplasmático rugoso, raros ribossomos livres, poucas mitocôndrias e aparelho de Golgi rudimentar.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os neutrófilos constituem importante defesa celular contra a invasão de microrganismos. Enquanto estão no sangue circulante são esféricos e não fagocitam, mas se tornam amebóides e fagocitários tão logo encontrem um substrato sólido sobre o qual possam emitir pseudópodos.

A bactéria invasora é rodeada por pseudópodos, que se fundem em torno dela. Assim, a bactéria finalmente ocupa um vacúolo (fagossomo) delimitado por uma membrana derivada da superfície do neutrófilo. Logo a seguir, os grânulos específicos situados nas proximidades fundem suas membranas com a dos fagossomos e esvaziam seu conteúdo no interior destes. Em seguida os grânulos azurófilos (lisossomos) descarregam suas enzimas no fagossomo, onde tem lugar a morte e a digestão dos microrganismos. Bombas de prótons localizadas na membrana do fagossomo acidificam o interior desse vacúolo. O pH ácido pode matar bactérias e constitui ambiente adequado à atividade das hidrolases dos grânulos azurófilos.

Durante a fagocitose há um aumento brusco e acentuado no consumo de oxigênio, devido à produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ânion superóxido (O_2^-), que é um radical livre muito reativo, formado pela adição de um elétron ao oxigênio (O_2). Os ânions superóxido e o peróxido de hidrogênio, ambos oxidantes enérgicos, são provavelmente os principais responsáveis pela morte das bactérias fagocitadas. A lisozima ataca as peptidoglicanas da parede de bactérias Gram-positivas. A lactoferrina é uma proteína ávida por ferro, e, como esse mineral é importante para a nutrição bacteriana, sua remoção prejudica o metabolismo das bactérias. Lisozima e lactoferrina são componentes dos grânulos específicos neutrófilos (Tabela 12.2). Morto o microrganismo, as enzimas lisossômicas promovem sua hidrólise em moléculas pequenas que se difundem para fora do fagossomo. Como nem todas as bactérias são mortas e digeridas e nem todos os neutrófilos sobrevivem à ação bacteriana, pode aparecer um líquido viscoso, geralmente amarelado, contendo bactérias, neutrófilos mortos, material semidigerido e líquido extracelular, chamado **pus**.

Eosinófilos

Os **eosinófilos** são muito menos numerosos do que neutrófilos, constituindo apenas 2-4% do total de leucó tos. Essas células têm aproximadamente o mesmo tam nho dos neutrófilos. Seu núcleo em geral é bilobulado (Fi 12.8 e 12.9). A principal característica para a identificaç do eosinófilo é a presença de granulações ovóides que coram pela eosina (granulações acidófilas). Essas granu ções são maiores do que as dos neutrófilos, medindo de a 1,5 μm no seu maior eixo.

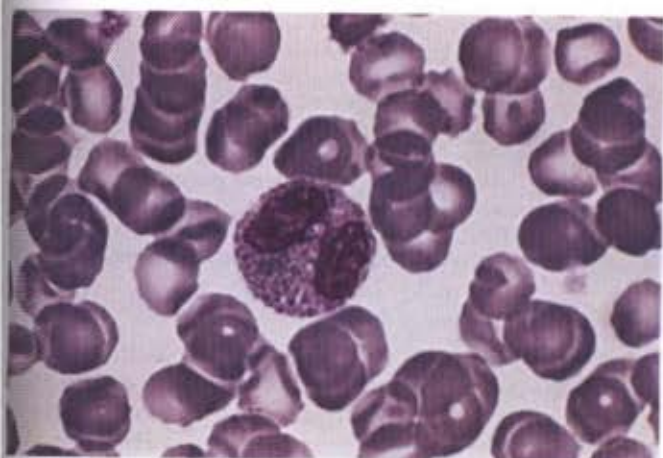



Fig. 12.8 Fotomicrografia de um eosinófilo, com seu núcleo bilobulado, e grânulos citoplasmáticos grosseiros. Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.

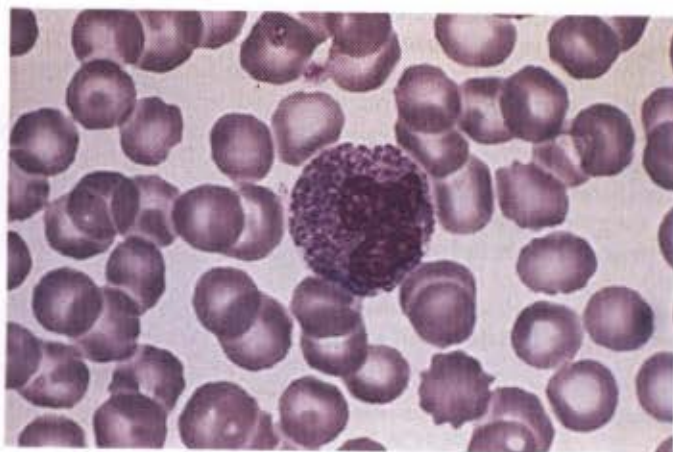



Fig. 12.9 Fotomicrografia de um eosinófilo. Notar o núcleo bilobulado e os grânulos citoplasmáticos. Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.

Fig. 12.10 Micrografia eletrônica de um eosinófilo. Notar os grânulos típicos dessa célula. Cada grânulo tem uma parte central discóide e densa aos elétrons (aparece escura na micrografia). Em volta dessa parte central ou *internum* nota-se uma matriz ou *externum* envolvida por membrana. EG, grânulo eosinófilo; N, núcleo; M, mitocôndria. 20.000×.

Paralelamente ao eixo maior do grânulo, encontra-se um cristalóide ou ***internum*** alongado, elétron-denso (Fig. 12.10). O principal componente do *internum* é uma proteína básica, rica em arginina, que constitui 50% das proteínas do grânulo e é responsável por sua acidofilia. A camada que envolve o *internum* é menos densa aos elétrons, rica em fosfatase ácida e denomina-se ***externum*** ou matriz.

Os grânulos específicos eosinófilos são lisossomos e contêm as enzimas típicas dos lisossomos, localizadas no *externum*.

No eosinófilo o retículo endoplasmático, as mitocôndrias e o aparelho de Golgi são pouco desenvolvidos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os eosinófilos fagocitam e digerem complexos de antígenos com anticorpos que aparecem em casos de alergia, como a asma brônquica, por exemplo. Experimentalmente foi observado que o eosinófilo não fagocita soro-albumina bovina (antígeno) nem seu anticorpo (gamaglobulina específica) isoladamente. Todavia, o eosinófilo fagocita o complexo desse antígeno com o seu anticorpo. Esses granulócitos são atraídos para as áreas de inflamação alérgica pela histamina, produzida principalmente por basófilos e mastócitos. Há evidências de que os eosinófilos produzem moléculas que inativam leucotrienos e histamina, assim modulando a inflamação.

Através da proteína básica e outras do *internum*, os eosinófilos participam da defesa contra os parasitas, como, por exemplo, o *Schistosoma mansoni* e o *Trypanosoma cruzi*. Tanto nas parasitoses como nos casos de alergia, aumenta o número de eosinófilos no sangue (eosinofilia).

Os eosinófilos não são células especializadas para a fagocitose de microrganismos. Sua atividade defensiva é realizada pela liberação do conteúdo de seus grânulos para o meio extracelular e pela fagocitose e destruição de complexos antígeno-anticorpo.

Os corticosteróides (hormônios da camada cortical da adrenal) induzem uma queda imediata na concentração dos eosinófilos no sangue e nos locais de inflamação. Esses hormônios retardam a passagem dos eosinófilos da medula óssea, onde são produzidos, para a corrente circulatória.

Basófilos

O **basófilo** (Figs. 12.11 e 12.12) tem núcleo volumoso, com forma retorcida e irregular, geralmente com o aspecto da letra S. O citoplasma é carregado de grânulos maiores do que os dos outros granulócitos, os quais muitas vezes obscurecem o núcleo. Os grânulos dos basófilos são muito elétron-densos (Fig. 12.13) e freqüentemente contêm filamentos ou partículas alongadas. Os basófilos constituem menos de 1% dos leucócitos do sangue, e, por isso, são difíceis de encontrar nos esfregaços.

Seus grânulos medem 0,15 a 0,5 μm de diâmetro e, como os grânulos dos mastócitos, são metacromáticos. Contêm histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, e heparina, que é responsável pela metacromasia do grânulo.

A membrana plasmática dos basófilos, como a dos mastócitos, também possui receptores para a imunoglobulina E (IgE). Os basófilos liberam seus grânulos para o meio extracelular, sob a ação dos mesmos estímulos que promovem a expulsão dos grânulos dos mastócitos. No entanto, apesar das semelhanças, basófilos e mastócitos não são aspectos diferentes do mesmo tipo celular, pois se originam na medula óssea de precursores diferentes.

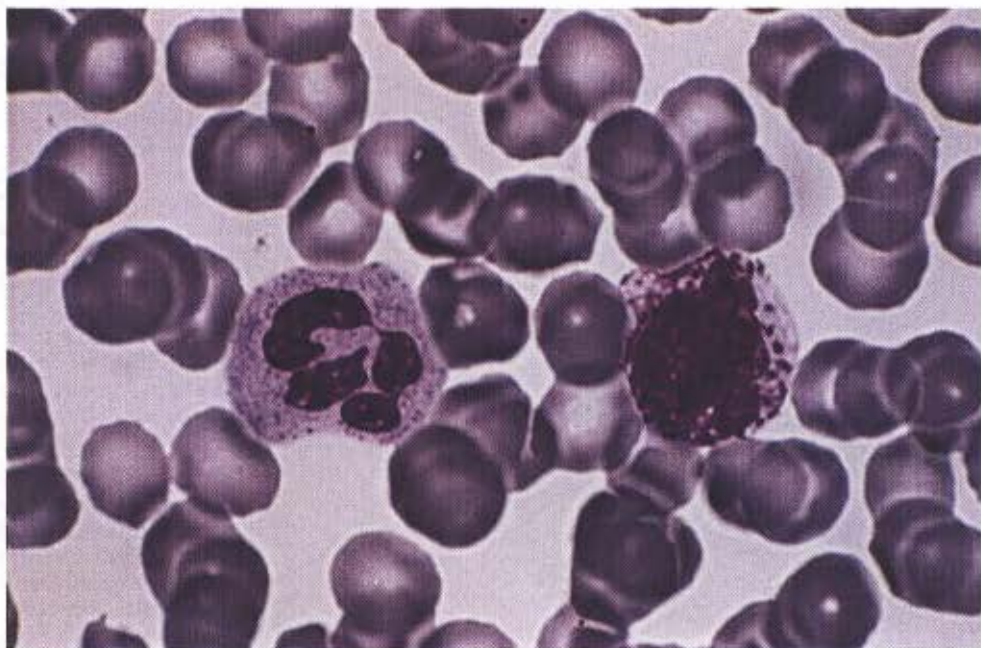



Fig. 12.11 Dois leucócitos e diversos eritrócitos. A célula da direita é um basófilo. A da esquerda é um neutrófilo. Há diversos grânulos sobre o núcleo do basófilo. Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.

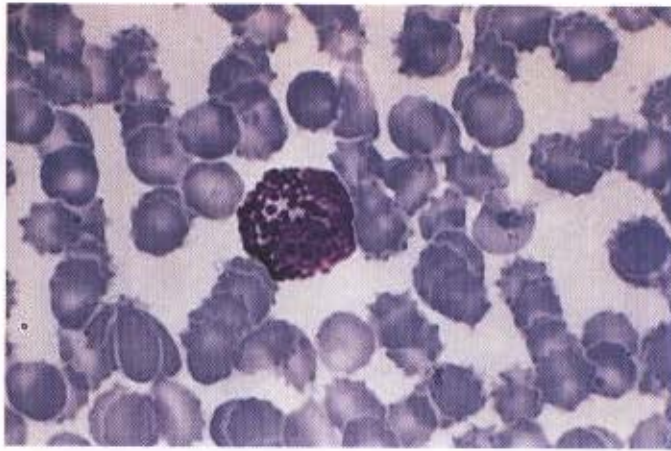



Fig. 12.12 Um basófilo com muitos grânulos sobre o núcleo celular. Isto torna difícil visualizar o núcleo. Muitos eritrócitos se deformaram durante a preparação do esfregaço. Coloração de Giemsa. Grande aumento.

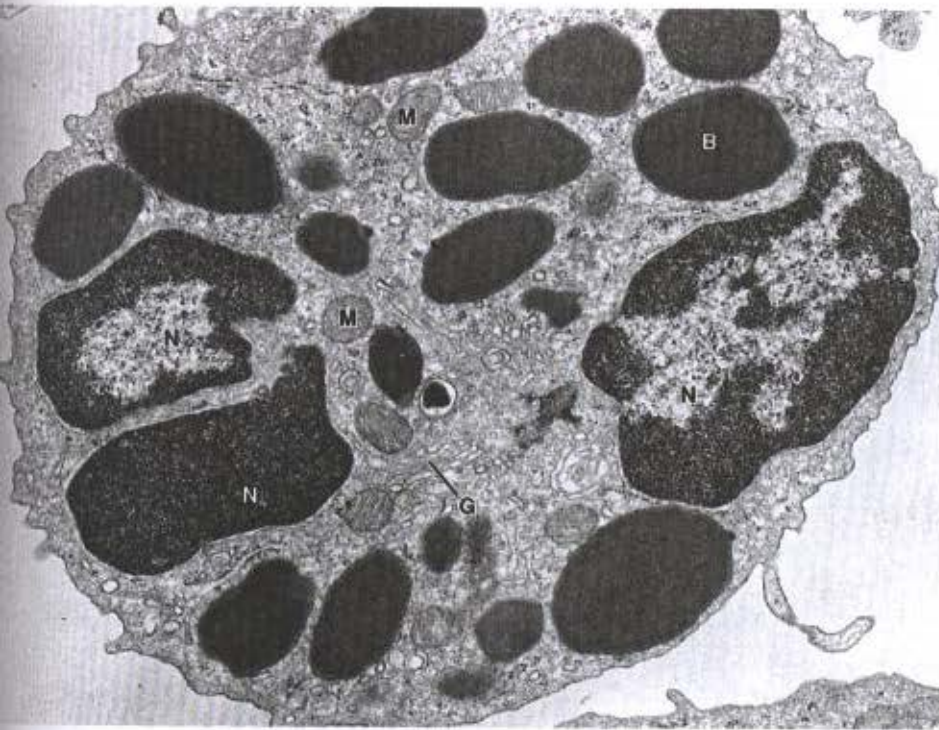



Fig. 12.13 Micrografia eletrônica de granulócito basófilo de coelho. Devido ao corte, o núcleo (N) aparece em três pedaços separados; grânulos específicos basófilos (B); mitocôndrias (M); e aparelho de Golgi (G). 18.000×. (Cortesia de R.W. Terry, D.F. Bainton e M.G. Farquhar. *Lab Investig* **21**:65, 1969.)

Linfócitos

Os linfócitos constituem uma família de células esféricas, com diâmetro variável entre 6 e 8 µm. Linfócitos com estas dimensões são conhecidos como linfócitos pequenos. No sangue circulante ocorre ainda uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, que podem atingir 18 µm de diâmetro.

O linfócito pequeno, que é o mais abundante no sangue, tem núcleo esférico, às vezes com uma chanfradura. Sua cromatina se dispõe em grumos grosseiros, de modo que o núcleo aparece escuro nos preparados usuais, característica que favorece a identificação do linfócito (Figs. 12.14 e 12.15). Nesses preparados, o nucléolo do linfócito não é visível, porém sua presença pode ser demonstrada com colorações especiais ou com o microscópio eletrônico.

O citoplasma do linfócito pequeno é muito escasso, aparecendo nos esfregaços como um anel delgado em volta do núcleo. Apresenta basofilia discreta, corando-se em azul-claro. Pode conter grânulos azurófilos, que não são exclusivos dos linfócitos, pois aparecem também nos monócitos e granulócitos. Ao microscópio eletrônico, o citoplasma dos linfócitos mostra-se pobre em organelas, contendo moderada quantidade de ribossomos livres (Fig. 12.16). O tempo de sobrevivência dos linfócitos é muito variável; alguns vivem apenas alguns dias, enquanto outros vivem durante muitos anos.

Embora os linfócitos tenham morfologia semelhante, dependendo das moléculas localizadas em sua superfície, podem ser separados em dois tipos principais, **linfócitos**

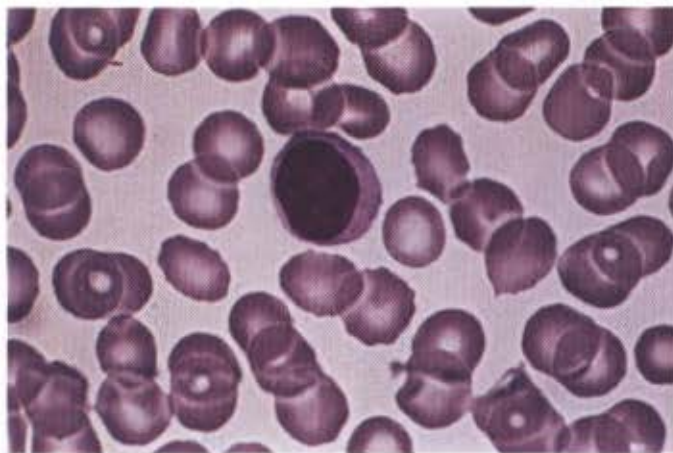



Fig. 12.14 Fotomicrografia de um linfócito grande e diversos eritrócitos. O núcleo do linfócito é arredondado e o citoplasma não contém grânulos específicos. Coloração de Giemsa. Grande aumento.

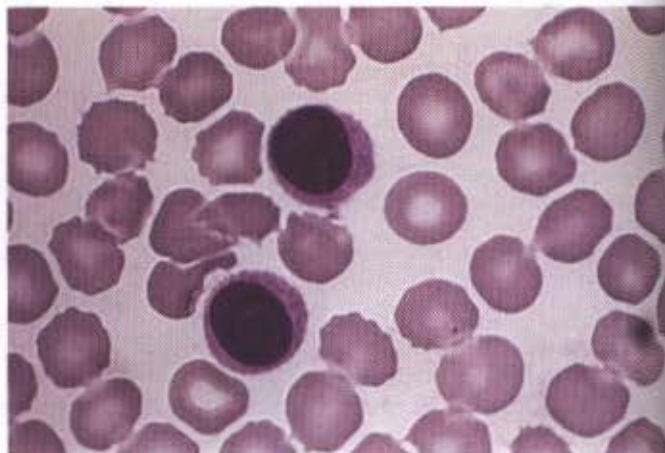



Fig. 12.15 Dois linfócitos pequenos com seus núcleos esféricos e fortemente corados. Coloração de Giemsa. Grande aumento.

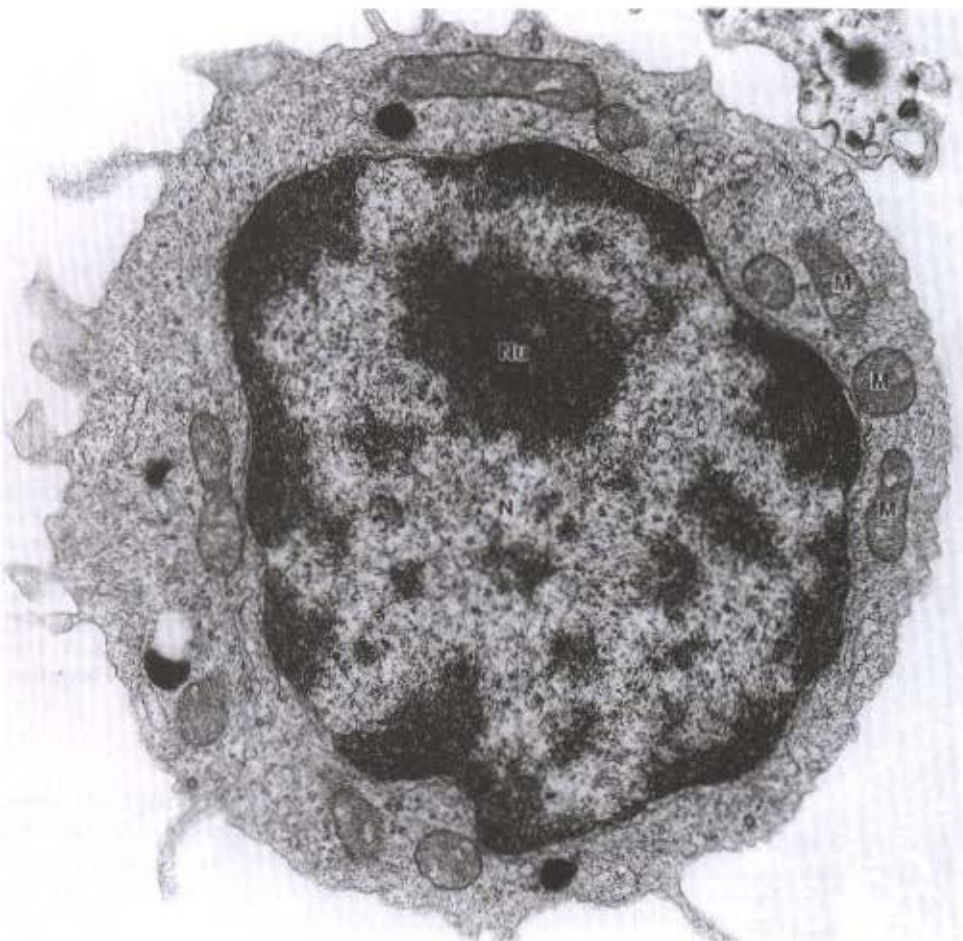



Fig. 12.16 Micrografia eletrônica de um linfócito. Essa célula tem pouco retículo endoplasmático rugoso e uma quantidade moderada de polirribossomos livres. Notar o núcleo (N) o nucléolo (Nu) e mitocôndrias (M). 22.000×.

B e T, com diversos subtipos (ver Cap. 14). Ao contrário dos outros leucócitos que não retornam ao sangue depois de migrarem para os tecidos, os linfócitos voltam dos tecidos para o sangue, recirculando continuamente. O Cap. 14 deve ser consultado para o estudo mais completo dos linfócitos.

Monócitos

Os **monócitos** têm o núcleo ovóide, em forma de rim ou de ferradura, geralmente excêntrico (Fig. 12.17). A cromatina aparece em arranjo mais frouxo e delicado do que nos linfócitos, sendo esta uma das características mais constantes do

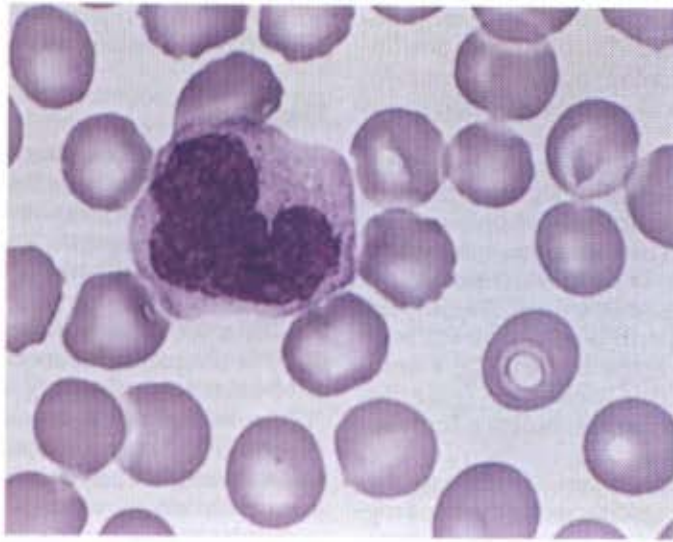



Fig. 12.17 Fotomicrografia de um monócito. Esta célula tem o núcleo em forma de rim, com a cromatina apresentando coloração delicada. O citoplasma é ligeiramente basófilo. Corante de Giemsa. Grande aumento.

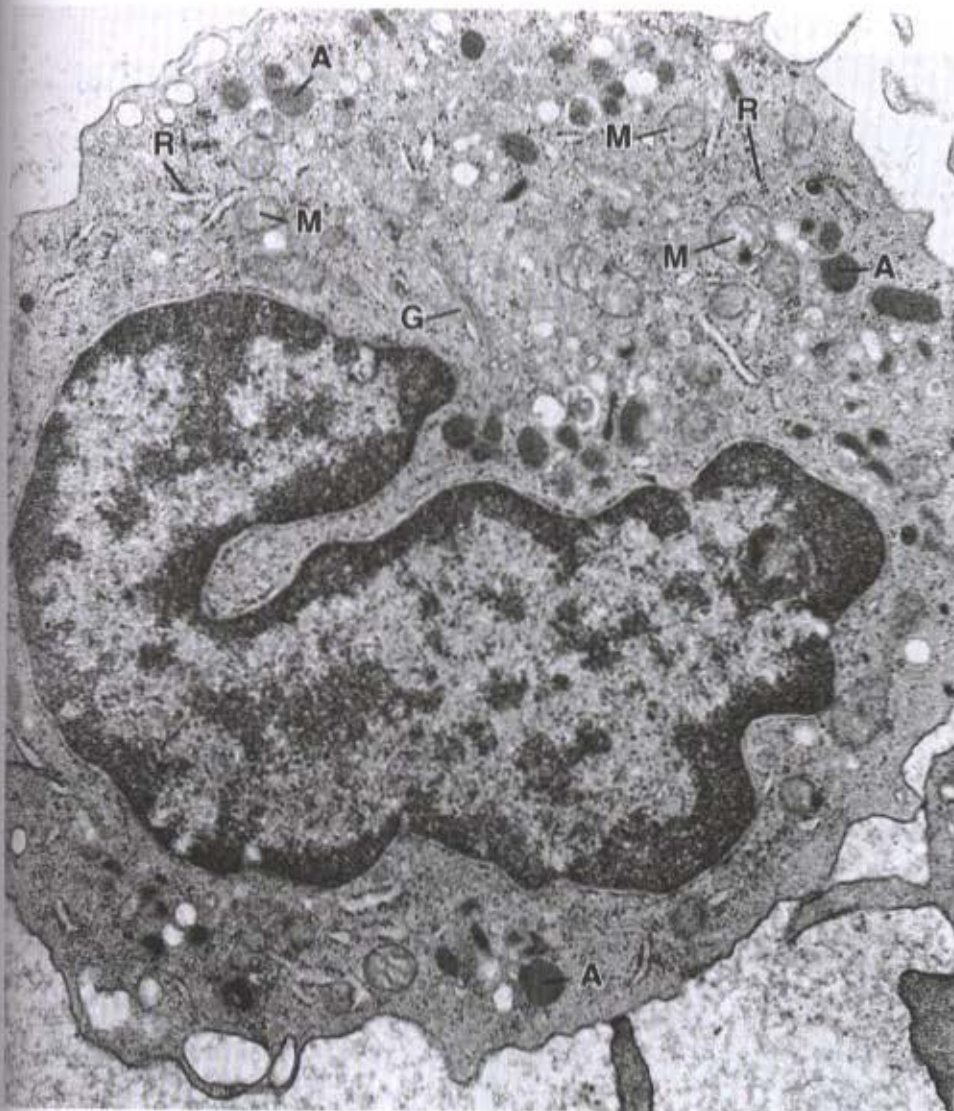



Fig. 12.18 Micrografia eletrônica de monócito humano. G, complexo de Golgi; M, mitocôndria; A, grânulos azurófilos. O retículo endoplasmático é pouco desenvolvido. Notam-se alguns ribossomos livres (R). 22.000×. (Cortesia de D.F. Bainton e M.G. Farquhar.)

monócito. Devido ao arranjo pouco denso de sua cromatina, o núcleo dos monócitos é mais claro do que o dos linfócitos. O núcleo do monócito contém dois ou três nucléolos, que algumas vezes podem ser vistos nos esfregaços comuns.

O citoplasma do monócito é basófilo e contém grânulos azurófilos (lisossomos) muito finos, alguns dos quais estão no limite de resolução do microscópio óptico. Estes grânulos podem preencher todo o citoplasma, conferindo-lhe uma coloração acinzentada. O citoplasma possui pequena quantidade de polirribossomos e retículo endoplasmático rugoso pouco desenvolvido (Fig. 12.18). Há muitas mitocôndrias pequenas e o aparelho de Golgi é grande, participando da formação dos lisossomos (grânulos azurófilos). A superfície celular mostra muitas microvilosidades e vesículas de pinocitose.

Os monócitos do sangue representam uma fase na maturação da célula mononuclear fagocitária originada na medula óssea. Esta célula passa para o sangue, onde permanece apenas alguns dias, e, atravessando por diapedese a parede dos capilares e vênulas, penetra em alguns órgãos, transformando-se em macrófagos, que constituem uma fase mais avançada na vida da célula mononuclear fagocitária. Assim, o monócito faz parte do **sistema mononuclear fagocitário** ou **sistema histiocitário** (ver Cap. 5).

Plaquetas

As plaquetas são corpúsculos anucleados, com a forma de disco, medindo cerca de 2-4 μm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliplóides da medula óssea, os megacariócitos. As plaquetas promovem a coagulação do sangue e auxiliam a reparação da parede dos vasos sanguíneos, evitando perda de sangue. Normalmente, existem de 200.000 a 400.000 plaquetas por microlitro (milímetro cúbico) de sangue. Esses corpúsculo vivem aproximadamente 10 dias.

Nos esfregaços de sangue, as plaquetas tendem a aparecer em grupos (aglutinação). Elas apresentam uma parte transparente, azul-clara, o **hialômero**, o qual contém grânulos corados em púrpura, que constituem o **cromômero**.

As plaquetas têm um sistema de canais, o **sistema canalicular** aberto, que se comunica com invaginações da membrana plasmática da plaqueta (Fig. 12.19). Assim, o interior da plaqueta se comunica livremente com sua superfície, disposição que tem importância funcional por facilitar a liberação

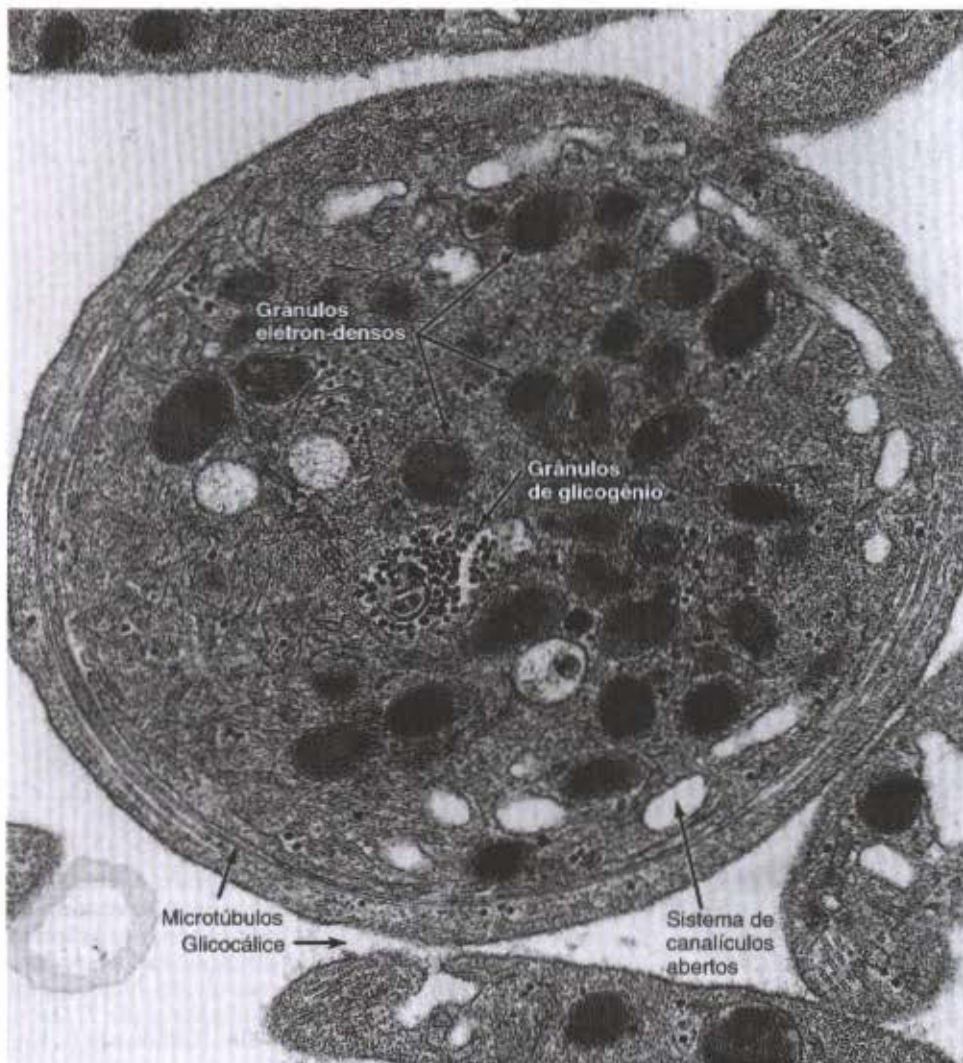



Fig. 12.19 Micrografia eletrônica de plaquetas humanas. (Cortesia de M. Harrison.) 40.740×.

de moléculas ativas que são armazenadas nas plaquetas. Na periferia da plaqueta, fazendo parte do hialômero, observa-se o feixe marginal de microtúbulos, que contribui para manter a forma ovóide desses corpúsculos. O hialômero contém também microfilamentos de actina e moléculas de miosina, responsáveis pela formação de filopódios (prolongamentos finos) e pela contração das plaquetas. Estes corpúsculos possuem uma camada situada por fora da membrana, medindo 15-20 nm, rica em glicoproteínas e glicosaminoglicanas, responsável pela adesividade das plaquetas e que pode absorver compostos diversos.

O granulômero, mais escuro, possui uma variedade de grânulos delimitados por membrana, algumas mitocôndrias e grânulos de glicogênio. Os **grânulos densos** ou **delta** têm 250-300 nm de diâmetro e armazenam ADP e ATP. Os grânulos delta também contêm serotonina (5-hidroxitriptamina) retirada do plasma sanguíneo. Os **grânulos alfa** são um pouco maiores (300-500 nm) e contêm fibrinogênio e fator de crescimento plaquetário, que estimula as mitoses no músculo liso dos vasos sanguíneos e a cicatrização das feridas. Os grânulos menores (175-250 nm), chamados **grânulos lambda**, são lisossomos carregados com as enzimas usuais dessas organelas.

A maioria dos grânulos azurófilos, visíveis no hialômero com o microscópio óptico, são grânulos alfa.

APLICAÇÃO MÉDICA

Quando a parede de um vaso sanguíneo é lesada, inicia-se um processo denominado hemostasia, que visa impedir a perda do sangue (hemorragia). A hemostasia é um fenômeno complexo que envolve a musculatura lisa do vaso lesado, as plaquetas e diversos fatores do plasma sanguíneo, que promovem a coagulação do sangue. A contração do músculo liso é estimulada pela serotonina liberada pelas plaquetas.

A participação das plaquetas na coagulação do sangue pode ser resumida da maneira que segue.

• **Agregação primária**. Descontinuidades do endotélio produzidas por lesão vascular são seguidas pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente. As plaquetas também aderem ao colágeno, formando um tampão plaquetário.

• **Agregação secundária**. As plaquetas do tampão liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária, fazendo aumentar o número de plaquetas do tampão.

• **Coagulação do sangue**. Durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das plaquetas promovem a interação seqüencial (em cascata) de cerca de 13 proteínas plasmáticas, dando origem a um polímero, a fibrina, e formando uma rede fibrosa tridimensional, que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Forma-se assim o coágulo sanguíneo, mais consistente e firme do que o tampão plaquetário. Um defeito hereditário na formação de uma das proteínas do plasma (fator VIII) resulta na doença hemorrágica conhecida como hemofilia.

• **Retração do coágulo**. Inicialmente o coágulo faz grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, miosina e ATP das plaquetas.

• **Remoção do coágulo**. Protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então o coágulo é removido principalmente pela enzima **plasmina**, formada pela ativação da proenzima plasmática **plasminogênio** pelos ativadores do plasminogênio produzidos pelo endotélio. Enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas também contribuem para a remoção do coágulo.

BIBLIOGRAFIA

Bainton DF: Sequential degranulation of the 2 types of polymorphonuclear leukocyte granules during phagocytosis of microorganisms. *J Cell Biol* **58**:249, 1973.

Collins T: Adhesion molecules in leukocytes emigration. *Sci & Med* **2**:28, 1995.

Commenzo RL, Berkman EM: Hematopoietic stem and progenitor cells from blood. *Transfusion* **35**:335, 1995.

Gompertz S, Stockley RA: Inflammation—role of the neutrophil and the eosinophil. *Semin Resp Infect* **15**:14, 2000.

Sampson AP: The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* **30**(suppl 1):22, 2000.

Williams WJ et al (editors): *Hematology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

Zucker-Franklin D et al: *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vols 1 and 2. Lea & Febiger, 1981.

13

Hemocitopoese

As células do sangue têm vida curta e são constantemente renovadas pela proliferação mitótica de células localizadas nos órgãos **hemocitopoéticos**. As primeiras células sanguíneas do embrião surgem muito precocemente, no mesoderma do saco vitelino. Posteriormente, o fígado e o baço funcionam como órgãos hemocitopoéticos temporários, porém, no segundo mês de vida intra-uterina a clavícula já começou a se ossificar e tem início a formação de medula óssea hematógena (vermelha) em seu interior. À medida que a ossificação pré-natal do resto do esqueleto avança, a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão hemocitopoético.

Na vida pós-natal, os eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos e plaquetas se originam a partir de células-tronco da medula óssea vermelha. Conforme o tipo de glóbulo formado, o processo recebe os seguintes nomes: **eritropoese, granulocitopoese, linfocitopoese, monocitopoese** e **megacariocitopoese.** Muitos linfócitos se formam na própria medula óssea, porém existe proliferação dessas células nos órgãos linfáticos, a partir de linfócitos originados na medula óssea (ver Cap. 14). As células do sangue passam por diversos estágios de diferenciação e maturação na medula óssea, antes de passarem para o sangue.

CÉLULAS-TRONCO, FATORES DE CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO

As **células-tronco** originam células filhas que seguem dois destinos: umas permanecem como células-tronco, mantendo a população destas células, e outras se diferenciam em outros tipos celulares com características específicas. O *pool* de células-tronco se mantém constante porque as que se diferenciam são substituídas por células filhas que se mantêm no *pool*.

As células-tronco hemocitopoéticas podem ser isoladas usando-se anticorpos fluorescentes para marcar antígenos específicos da superfície dessas células e um aparelho denominado FACS (***F**luorescence-**A**ctivated **C**ell **S**orter*). Esse aparelho separa as células fluorescentes (células-tronco marcadas) em um recipiente e as não fluorescentes em outro. Essas células são estudadas também por técnicas experimentais realizadas *in vivo* ou *in vitro*.

Uma das técnicas ***in vivo*** consiste na injeção de células da medula óssea de camundongos doadores normais em camundongos receptores cujos órgãos hemocitopoéticos foram destruídos por radiação. As células-tronco transplantadas desenvolvem colônias de células hemocitopoéticas no baço dos camundongos receptores.

Pesquisas ***in vitro*** foram realizadas em meios de cultura semi-sólidos, com uma camada de células do estroma (tecido de sustentação) da medula óssea, que criam o microambiente propício, ao qual podem ser adicionados fatores de crescimento que estimulam a formação de vários tipos de células sanguíneas.

CÉLULAS-TRONCO PLURIPOTENTES

Admite-se que todas as células do sangue derivam de um único tipo celular da medula óssea, por isso chamada **célula-tronco pluripotente** (Fig. 13.1). Estas células proliferam e formam duas linhagens: a das **células linfóides,** que vai formar linfócitos, e a das **células mielóides,** que origina os eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas. Durante sua diferenciação, os linfócitos são transportados pelo sangue para os linfonodos, timo, baço e outros órgãos linfáticos, onde proliferam (ver Cap. 14).

CÉLULAS PROGENITORAS E CÉLULAS PRECURSORAS

A proliferação das células-tronco pluripotentes origina células filhas com potencialidade menor. Essas células filhas são as células **progenitoras uni-** ou **bipotentes** que produzem as **células precursoras (blastos).** É nas células precursoras que as características morfológicas diferenciais das linhagens aparecem pela primeira vez (Figs. 13.[illegible] e 13.5), pois as células-tronco pluripotentes e as progenitoras são indistinguíveis morfologicamente e se parecem com os linfócitos grandes. As células-tronco pluripotentes se multiplicam apenas o suficiente para manter sua população, que é reduzida. A freqüência das mitoses aumenta muito nas células progenitoras e precursoras (Tabel[illegible]

Estágios	Células-tronco	Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Morfologia inicial	Não distinguíveis morfologicamente; parecem linfócitos grandes		Começo da diferenciação morfológica	Diferenciação morfológica completada
Atividade mitótica	Baixa atividade mitótica; auto-renováveis; pouco numerosas na medula óssea	Grande atividade mitótica; auto-renováveis; mono- ou bipotentes; freqüentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Grande atividade mitótica; **não** auto-renováveis; monopotentes; freqüentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Não se multiplicam; freqüentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos

Células linfóides multipotentes — Migram para os órgãos linfáticos

Célula pluripotente hemocitopoética

Célula mielóide multipotente (permanece na medula óssea)

Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Célula linfocítica formadora de colônia (LCFC)	Linfoblasto	Linfócitos T e B
Célula formadora de colônia eritrocítica (ECFC)	Eritroblasto	Hemácia ou eritrócito
Célula formadora do megacariócito	Megacarioblasto	Megacariócito
MGCFC → Célula monocítica formadora de colônia (MCFC)	Promonócito	Monócito
MGCFC → Célula granulocítica formadora de colônia (GCFC)	Mielócito neutrófilo	Granulócito neutrófilo
Célula eosinofílica formadora de colônia (EoCFC)	Mielócito eosinófilo	Granulócito eosinófilo
Célula basofílica formadora de colônia	Mielócito basófilo	Granulócito basófilo

Fig. 13.1 Sumário da diferenciação das células hemopoéticas, que estão desenhadas de maneira esquemática; seus tamanhos não estão em escala.

Tabela 13.1 Modificações nas propriedades das células hemopoéticas durante a diferenciação

Células-tronco	Células Progenitoras	Células Precursoras (Blastos)	Células Maduras
Potencialidade			
		Atividade mitótica	
			Morfologia típica
Capacidade auto-renovadora			
	Influência dos fatores de crescimento		
			Atividade funcional diferenciada

13.1), que produzem grande quantidade de células diferenciadas maduras (3 × 10^9 hemácias e 0,85 × 10^9 granulócitos/kg/dia na medula óssea humana normal). As células progenitoras, quando se dividem, podem originar outras células progenitoras e também células precursoras, mas as precursoras só originam células sanguíneas maduras.

A hemocitopoese resulta da proliferação e diferenciação simultâneas de células-tronco que, à medida que se diferenciam, vão reduzindo sua potencialidade. As células-tronco mielóides produzem hemácias, granulócitos, monócitos e megacariócitos, aparecendo todos esses tipos celulares na mesma colônia. As células-tronco linfóides produzem apenas linfócitos.

A hemocitopoese depende do microambiente adequado e da presença de fatores de crescimento. O microambiente favorável é fornecido pelas células do estroma dos órgãos hemocitopoéticos. Desde que exista o microambiente, o desenvolvimento das células do sangue depende de fatores que influem sobre a proliferação e a diferenciação. Estes fatores são substâncias denominadas **fatores de crescimento** ou **fatores estimuladores de colônias** (CSF, *Colony Stimulating Factors*). Os fatores de crescimento (Tabela 13.2) estimulam a proliferação e a diferenciação das células imaturas e a atividade funcional das células maduras.

Uma visão panorâmica da hemocitopoese (Tabela 13.1) mostra que neste processo o potencial de diferenciação e a capacidade de auto-renovação diminuem gradualmente. A resposta mitótica aos fatores de crescimento atinge seu máximo no meio do processo. Daí em diante, acentuam-se as características morfológicas da célula e aumenta sua atividade funcional.

APLICAÇÃO MÉDICA

Na prática médica, os fatores de crescimento têm sido usados para tratar doenças que afetam a medula óssea. Eles aumentam o número de células hematógenas na medula e o número de células no sangue circulante. Esses fatores têm sido úteis para corrigir a quantidade de células sanguíneas diminuídas por radioterapia e por quimioterapia, por exemplo. São usados também para aumentar a eficiência dos transplantes de medula óssea, pelo estímulo das mitoses; e para aumentar as defesas imunológicas em pacientes com câncer, doenças infecciosas e imunodeficiências.

As doenças da hemocitopoese são causadas geralmente pelo aumento ou diminuição da produção de células-tronco, com a conseqüente superprodução ou subprodução de células das linhagens hemocitopoéticas. Um único ou vários tipos de células-tronco podem ser afetados, podendo haver diminuição de um tipo de célula madura e simultâneo aumento de outro tipo. Um exemplo são as leucemias, onde ocorre formação excessiva de leucócitos anormais.

MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é um órgão difuso, porém volumoso e muito ativo. No adulto normal, produz por dia cerca de 2,5 bilhões de eritrócitos, 2,5 bilhões de plaquetas e 1,0 bilhão de granulócitos por kg de peso corporal. Esta produção é ajustada com grande precisão às necessidades do organismo.

A medula óssea é encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos (Fig. 13.2). Distinguem-se a medula óssea **vermelha, hematógena,** que

Tabela 13.2 Principais estimuladores de colônias hemocitopoéticas

Nome	Localização do Gene Humano e e Células Produtoras	Principais Atividades Biológicas
Granulócito G-CSF	**Cromossomo 17** Macrófago Endotélio Fibroblasto	Estimula a formação de granulócitos (*in vivo* e *in vitro*) Estimula o metabolismo dos granulócitos Estimula células leucêmicas
Granulócito + Macrófago GM-CSF	**Cromossomo 5** Linfócito T Endotélio Fibroblasto	Estimula a formação de granulócitos e macrófagos, *in vivo* e *in vitro*
Macrófago M-CSF	**Cromossomo 5** Macrófago Endotélio Fibroblasto	Estimula a formação de macrófagos *in vitro*. Aumenta a atividade dos macrófagos contra células cancerosas (*in vitro*)
Interleucina 3 (IL 3)	**Cromossomo 5** Linfócito T	Estimula *in vivo* e *in vitro* a produção de células mielóides
Eritropoetina (EPO)	**Cromossomo 7** Células intersticiais do córtex renal externo	Estimula *in vivo* e *in vitro* a produção de hemácias

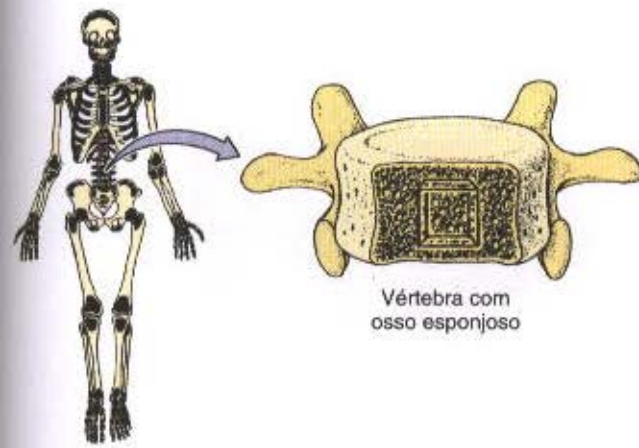



Fig. 13.2 Distribuição da medula óssea vermelha (hematógena) no adulto. Este tipo de medula óssea tende a se localizar no osso esponjoso. (Reproduzido, com permissão, de Krstic RV: *Human Microscopic Anatomy*. Springer-Verlag, 1991.)

deve sua cor à presença de numerosos eritrócitos em diversos estágios de maturação, e a medula óssea **amarela**, rica em células adiposas e que não produz células sanguíneas. No recém-nascido, toda a medula óssea é vermelha e, portanto, ativa na produção de células do sangue. Com o avançar da idade, porém, a maior parte da medula óssea transforma-se na variedade amarela, existindo a medula vermelha no adulto apenas no esterno, vértebras, costelas, díploe dos ossos do crânio e, no adulto jovem, nas epífises proximais do fêmur e do úmero. Em certos casos, como nas hemorragias, a medula amarela pode transformar-se em medula óssea vermelha e voltar a produzir células do sangue.

Tanto na medula óssea vermelha como na amarela existem nódulos linfáticos, que são acúmulos de linfócitos (ver Cap. 14). A medula óssea não tem vasos linfáticos.

Medula Óssea Vermelha

A medula óssea vermelha (Fig. 13.3) é constituída por células reticulares, associadas a fibras reticulares (colágeno tipo III). Essas células e fibras formam uma esponja, percorrida por numerosos capilares sinusóides. Entre as células reticulares existe um número variável de macrófagos, células adiposas e muitas células hemopoéticas (Figs. 13.3 a 13.5). A matriz extracelular, além de colágeno tipos I e III, contém fibronectina, laminina e proteoglicanas. Laminina, fibronectina e outra molécula com afinidade para células, a **hemonectina**, interagem com receptores celulares, fixando temporariamente as células. A medula apresenta microrregiões onde predomina um mesmo tipo de glóbulo sanguíneo, em diversas fases de maturação.

Além de produzir as células do sangue, a medula óssea armazena ferro sob a forma de **ferritina** e de **hemossiderina**, principalmente no citoplasma dos macrófagos. A ferritina é constituída pelo ferro ligado a uma proteína de peso molecular 480.000, denominada **apoferritina**. A hemossiderina é um complexo heterogêneo, contendo ferro, apoferritina e outras proteínas, glicídios, lipídios e outras moléculas. Outra função da medula óssea vermelha é a destruição de eritrócitos envelhecidos.

A liberação de células maduras da medula para o sangue é controlada pelos **fatores de liberação**, moléculas produzidas em resposta às necessidades do organismo. Muitos fatores de liberação são conhecidos, como o componente C3 do **complemento** (um conjunto de proteínas do plasma sanguíneo que atuam em sucessão, como uma

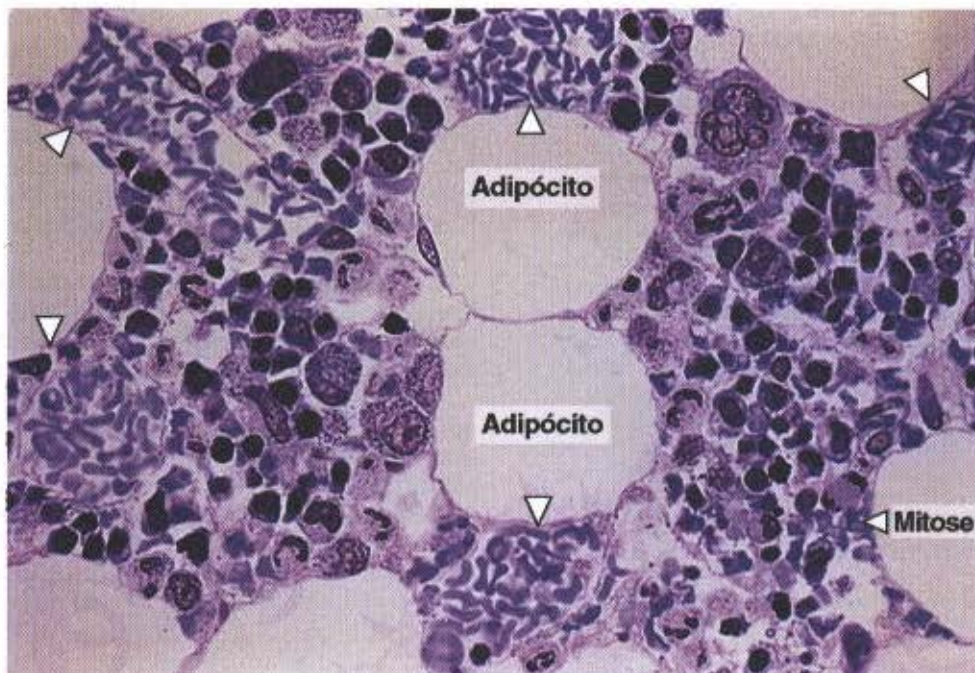



Fig. 13.3 Corte de medula óssea vermelha (hematógena) mostrando cinco capilares sinusóides (cabeças de seta) contendo muitos eritrócitos. Coloração: Giemsa. Aumento médio.

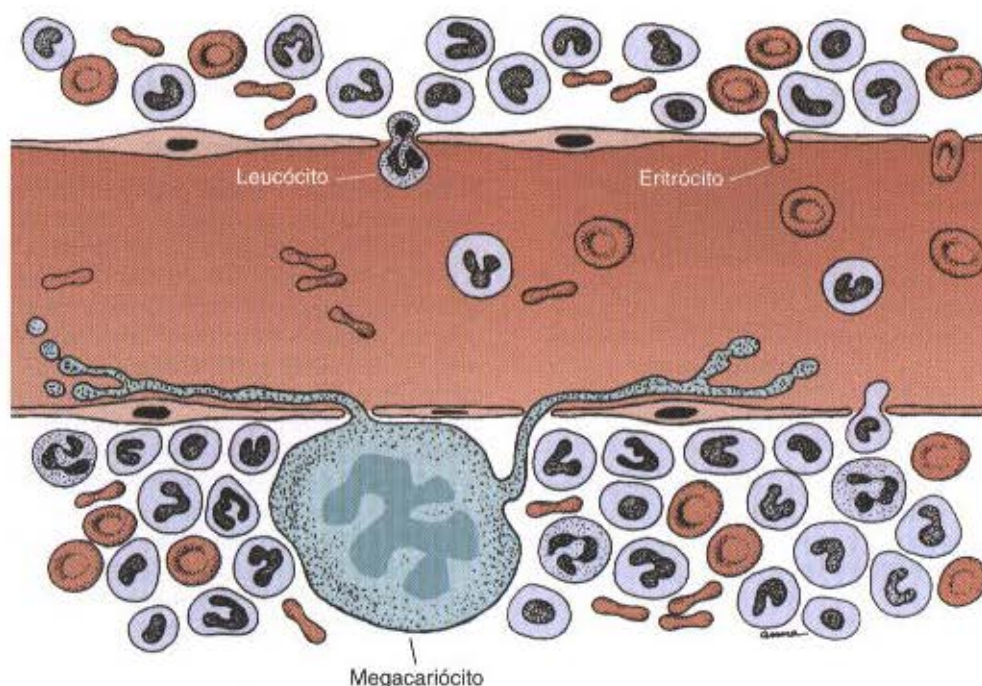



Fig. 13.4 Diagrama mostrando a passagem de plaquetas, eritrócitos e leucócitos através da parede de um sinusóide da medula. Os megacariócitos formam prolongamentos delgados que penetram na luz vascular, onde suas extremidades se fragmentam, originando as plaquetas. Os leucócitos, pela ação dos fatores de liberação e graças à sua movimentação amebóide, atravessam facilmente a parede capilar, por entre as células endoteliais.

cascata, para identificar e destruir invasores), hormônios como os glicocorticóides e os andrógenos, e certas toxinas bacterianas. A Fig. 13.4 ilustra a passagem de células da medula óssea para o sangue (liberação).

A MEDULA ÓSSEA É UMA FONTE DE CÉLULAS-TRONCO PARA OUTROS TECIDOS

APLICAÇÃO MÉDICA

Ao contrário do que sugeriam observações mais antigas, a medula óssea contém muitas células-tronco que podem produzir diversos tecidos, e não apenas células sanguíneas. Com seu grande potencial de diferenciação, essas células tornam possível a produção de células especializadas que não são rejeitadas pelo organismo porque se originam da medula da mesma pessoa. Depois de coletadas da medula óssea, as células-tronco são cultivadas em meio que dirige a diferenciação para originar as células especializadas que se deseja transplantar. Essas células são, então, usadas para substituir as células de que o paciente necessita. Nesse caso, o doador e o receptor são a mesma pessoa, e existe total histocompatibilidade, o que exclui qualquer possibilidade de rejeição. Embora esses estudos sejam recentes e estejam ainda na fase inicial, os resultados são muito promissores.

MATURAÇÃO DOS ERITRÓCITOS

Célula madura é a que atingiu um estágio de diferenciação que lhe permite exercer todas suas funções especializadas.

O processo básico da maturação da série eritrocítica ou vermelha é a síntese de hemoglobina e a formação de um corpúsculo pequeno e bicôncavo, que oferece o máximo de superfície para as trocas de oxigênio.

Durante a maturação das células da linhagem eritrocítica (Figs. 13.5 a 13.9) ocorre o seguinte: 1. o volume da célula diminui; 2. o núcleo também diminui de tamanho e a cromatina torna-se cada vez mais condensada, até que o núcleo se apresenta picnótico (Fig. 13.10) e finalmente é expulso da célula; 3. os nucléolos diminuem de tamanho e depois tornam-se invisíveis no esfregaço; 4. há uma diminuição dos polirribossomos (diminuição da basofilia) e um aumento de hemoglobina (aumento da acidofilia) no citoplasma; 5. a quantidade de mitocôndrias e de outras organelas diminui (Fig. 13.6).

De acordo com seu grau de maturação, as células eritrocíticas são chamadas de: **proeritroblastos**, **eritroblastos basófilos**, **eritroblastos policromáticos**, **eritroblastos ortocromáticos** (ou acidófilos), **reticulócitos** e **hemácias** (Fig. 13.5).

O **proeritroblasto** é uma célula grande (22-28 μm) que apresenta todos os elementos característicos de uma célula que sintetiza intensamente proteínas. O núcleo é esférico, central, tem cromatina com estrutura delicada e um ou dois nucléolos grandes. O citoplasma é intensamente basófilo, com uma região clara em redor do núcleo. A microscopia eletrônica mostra que o halo perinuclear contém mitocôndrias, o aparelho de Golgi e um par de centríolos. O restante do citoplasma contém numerosos polirribossomos, porém o retículo endoplasmático é pouco desenvolvido.

As proteínas sintetizadas pelo proeritroblasto destinam-se principalmente a reconstituir o tamanho da célula, que se divide ativamente. Há também síntese de hemoglobi-

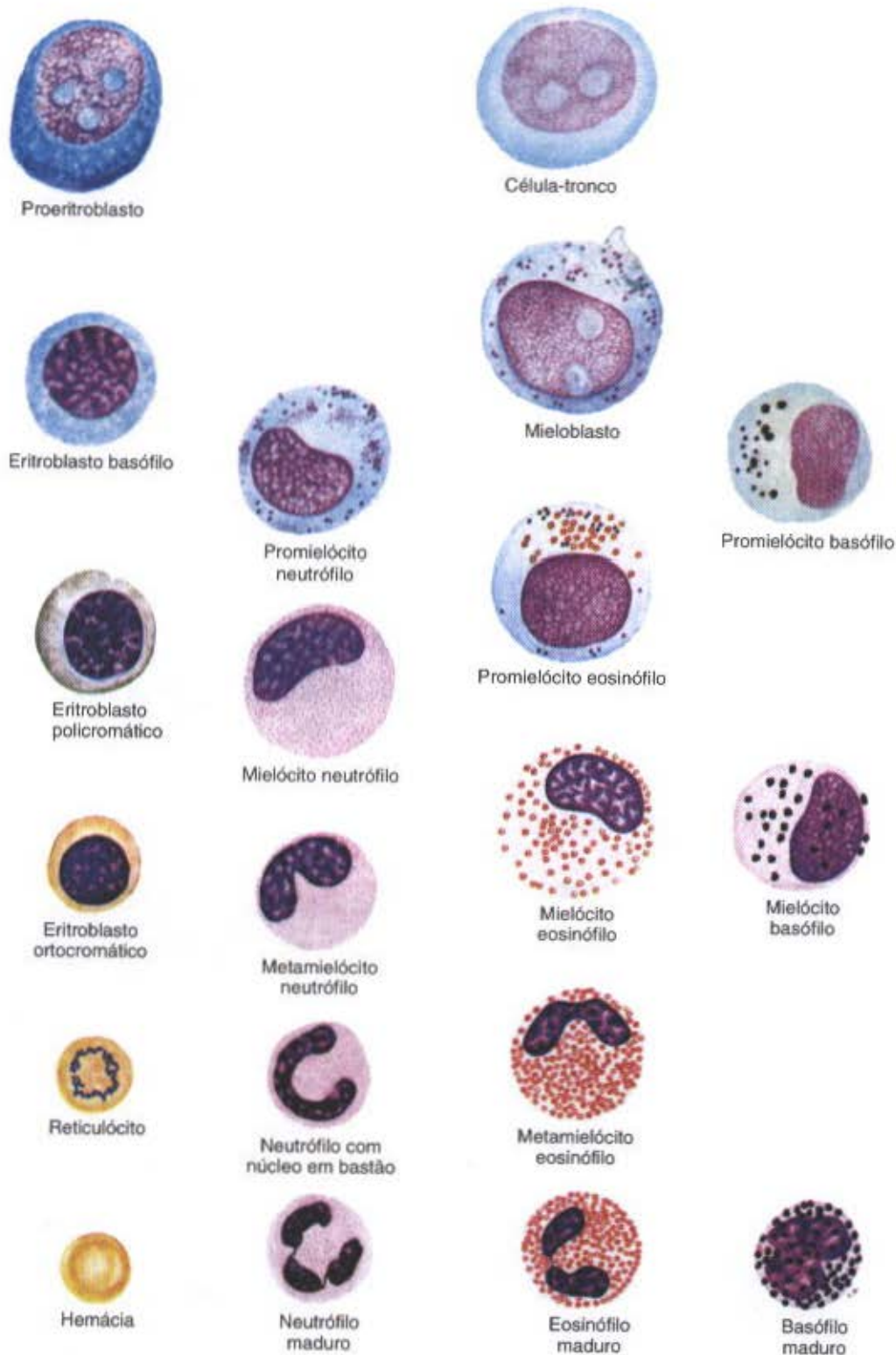



Fig. 13.5 Diversas fases de maturação das linhagens eritrocítica e granulocítica. As linhagens linfocítica e megacariocítica, também derivadas da célula-tronco pluripotente da medula óssea vermelha, não estão representadas neste desenho. As células foram desenhadas conforme aparecem nos esfregaços corados pelas misturas usuais para esfregaços de sangue, exceto o reticulócito, que está corado também pelo azul-de-cresil brilhante. Este corante precipita o RNA do reticulócito, dando origem a filamentos que aparecem em azul.

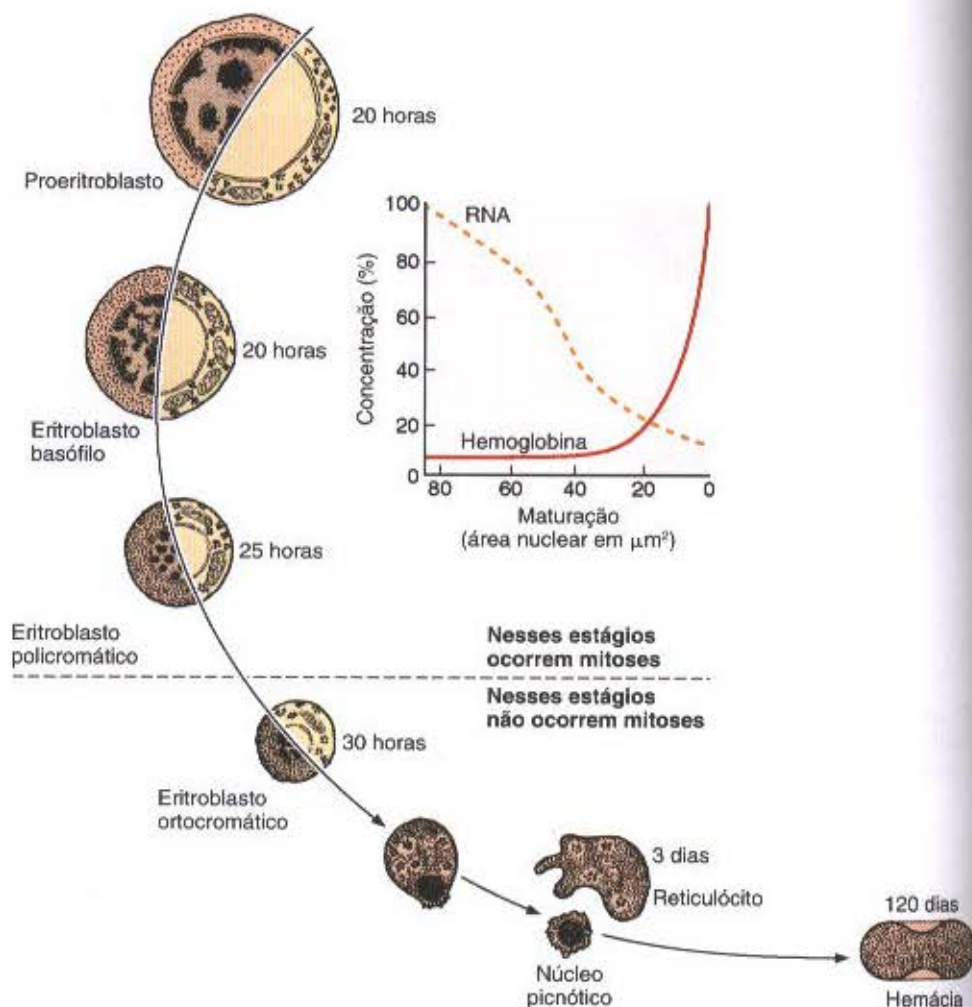



Fig. 13.6 Sumário do processo de maturação das células da linhagem eritrocítica. O pontilhado citoplasmático fino representa a hemoglobina, cuja concentração aumenta com o amadurecimento da célula. Ao mesmo tempo, o volume nuclear diminui, o nucléolo desaparece e a cromatina torna-se mais condensada. As quantidades máximas de hemoglobina e de RNA foram indicadas como 100%, nas curvas mostrando a variação destas substâncias, durante a maturação do eritrócito. O tempo gasto desde o aparecimento do proeritroblasto até a entrada do reticulócito na circulação é de aproximadamente sete dias.

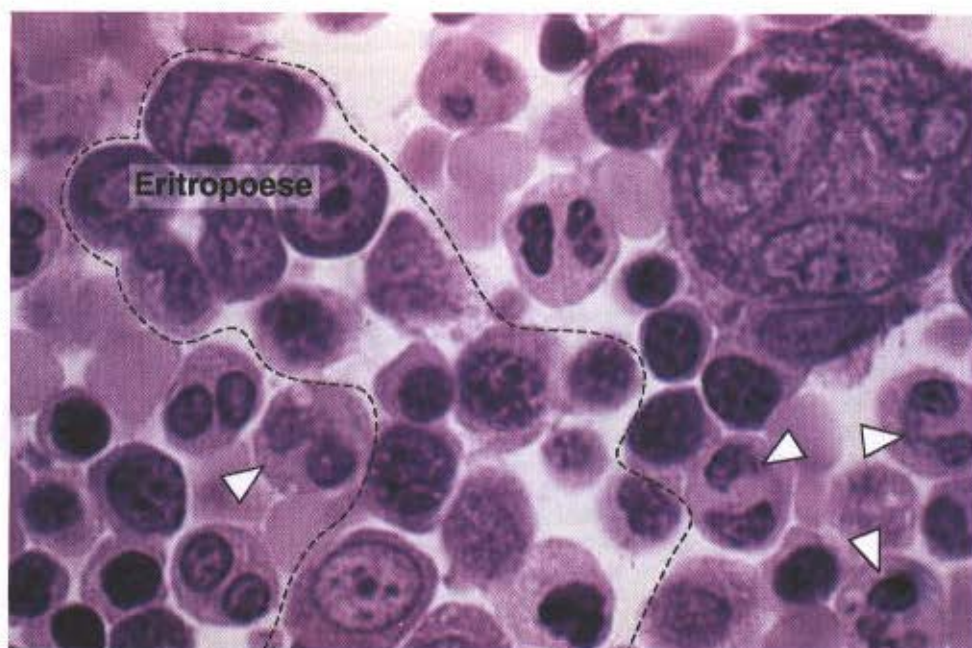



Fig. 13.7 Corte de medula óssea vermelha, mostrando um megacarioblasto no canto superior direito. Aparecem também um grupo de células eritrocitárias (circundadas por uma linha quebrada) e alguns granulócitos neutrófilos imaturos (cabeças de seta). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

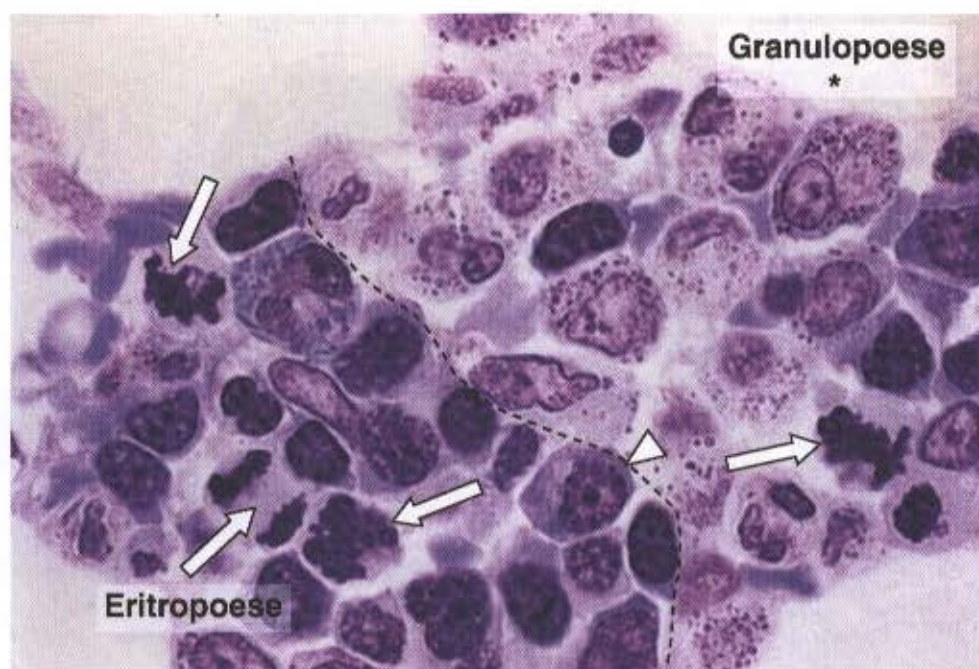



Fig. 13.8 Corte de medula óssea vermelha estimulada. Observar quatro mitoses (setas) e um plasmócito (cabeça de seta). Aparecem também regiões de eritropoese e de granulocitopoese. Coloração de Giemsa. Grande aumento.

na, que pode ser demonstrada por microespectrofotometria. Nesse estágio, a quantidade de hemoglobina é pequena para ser detectada pelas técnicas de coloração.

O ferro é trazido para os pro- e os outros eritroblastos pela transferrina, uma proteína plasmática transportadora de ferro. Os eritroblastos possuem na membrana receptores para transferrina. Após se combinarem, o complexo receptor-transferrina penetra no citoplasma por endocitose, pela atividade das proteínas contráteis do citoesqueleto.

O **eritroblasto basófilo** é uma célula menor do que a anterior. A cromatina é condensada em grânulos grosseiros. Não há nucléolos visíveis.

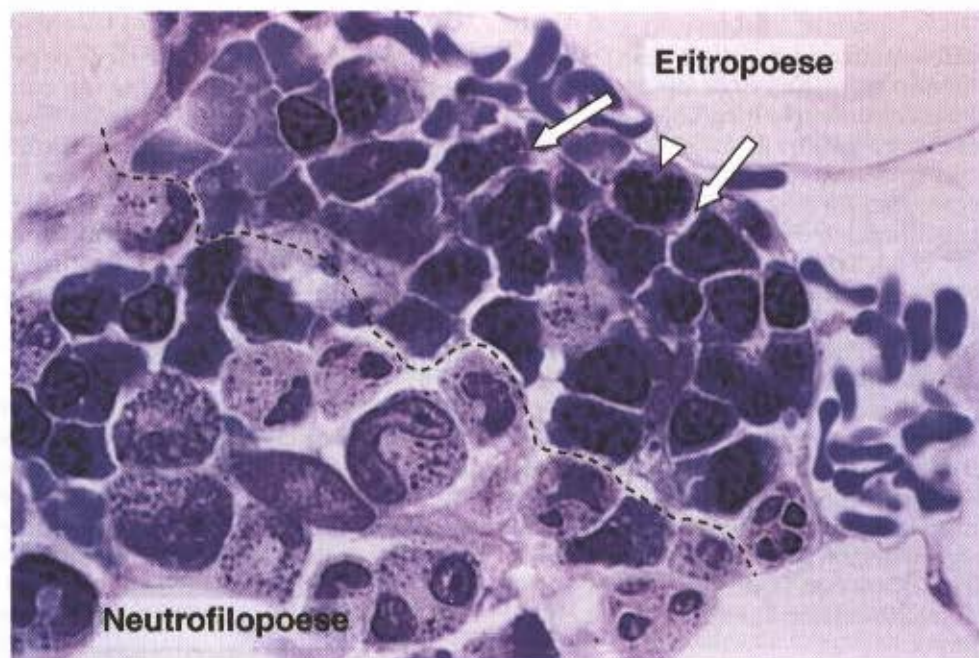



Fig. 13.9 Corte de medula óssea vermelha, com um grupo de células eritropoéticas (setas) e um grupo de células da série neutrofílica. Aparece, ainda, uma célula em mitose (cabeça de seta). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

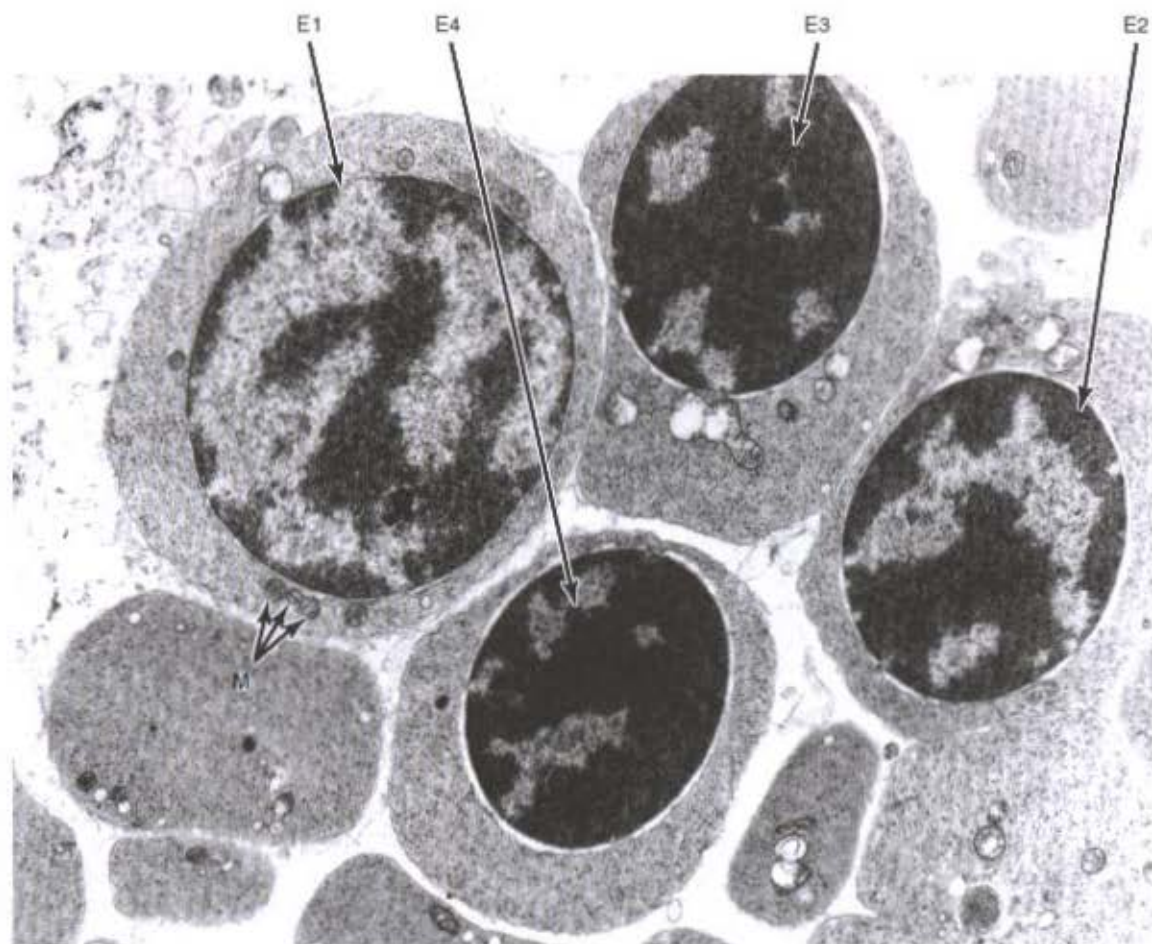



Fig. 13.10 Micrografia eletrônica de medula óssea vermelha. Aparecem eritroblastos em diversas fases de maturação, indicados sucessivamente E1, E2, E3 e E4. À medida que a célula amadurece, a cromatina torna-se mais condensada e o citoplasma mais denso aos elétrons, devido ao acúmulo de hemoglobina. M, mitocôndria. 11.000×.

O **eritroblasto policromático** é uma célula ainda menor, com um núcleo contendo cromatina mais condensada. O eritroblasto policromático contém hemoglobina em quantidade suficiente para aparecer uma acidofilia citoplasmática (cor-de-rosa), que, somada à basofilia ainda existente, confere uma coloração cinza ao citoplasma dessa célula.

O **eritroblasto ortocromático** ou **normoblasto** tem um diâmetro de 8 a 10 µm. O núcleo, com cromatina muito condensada, é picnótico. Por sua riqueza em hemoglobina, o citoplasma do eritroblasto ortocromático é acidófilo, podendo apresentar traços de basofilia, devido aos restos de RNA.

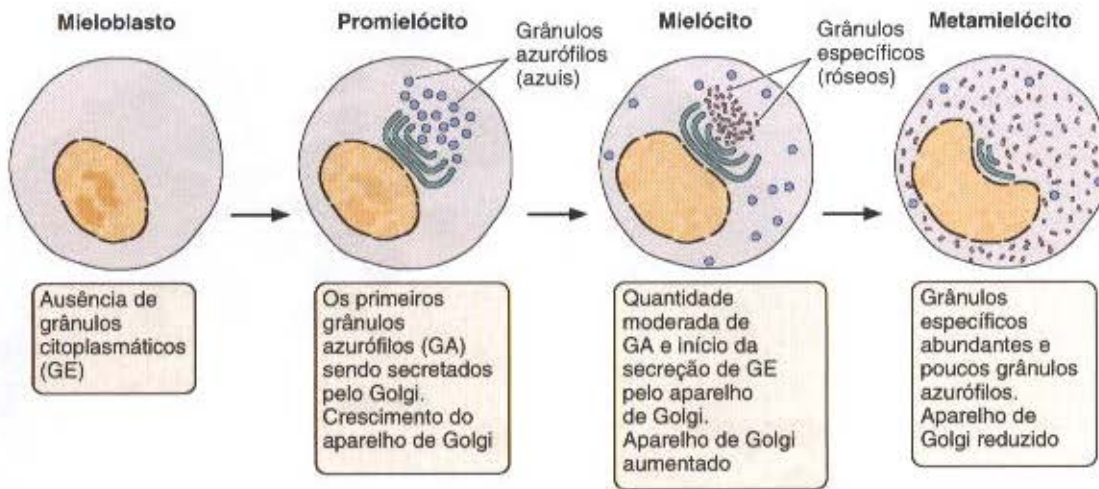
A microcinematografia mostrou que, em certo momento, o normoblasto começa a emitir uma série de saliências citoplasmáticas, uma delas contendo o núcleo, que é expelido levando ao seu redor uma delgada camada de citoplasma (Fig. 13.6). A parte anucleada, que passa a ser chamada **reticulócito**, apresenta algumas mitocôndrias e muitos polirribossomos, que ainda sintetizam hemoglobina. Uma vez que os polirribossomos não podem ser renovados, devido à ausência do núcleo celular, a síntese protéica cessa dentro de pouco tempo.

Os núcleos com restos de citoplasma, expelidos dos normoblastos, são fagocitados pelos macrófagos da medula óssea.

Nos esfregaços de sangue corados pelos métodos usuais, o reticulócito aparece como um corpúsculo maior do que o eritrócito, medindo cerca de 9 µm de diâmetro. O reticulócito também difere do eritrócito por conter vestígios de RNA, mostrando uma basofilia homogênea, superposta à intensa acidofilia da hemoglobina.

Quando os reticulócitos são tratados por certos corantes, como azul-de-cresil, suas ribonucleoproteínas precipitam, formando um retículo corado em azul (Fig. 13.5).

GRANULOCITOPOESE

No processo de maturação dos granulócitos ocorrem modificações citoplasmáticas caracterizadas pela síntese de muitas proteínas, que são acondicionadas em dois tipos de grânulos, os **azurófilos** e os **específicos**. As proteínas desses grânulos são produzidas no retículo endoplasmático rugoso e recebem o acabamento final e o endereçamento no aparelho de Golgi, em dois estágios sucessivos (Fig. 13.11). O primeiro estágio resulta na produção de **grânulos azurófilos**, que se coram pelos corantes básicos das misturas usuais (Giemsa, Wright) e contêm enzimas do sistema lisossomal. No segundo estágio, ocorre uma modificação na atividade sintética da célula, com a produção

. 13.11 Desenho mostrando a seqüência de expressão gênica durante a maturação dos granulócitos. Grânulos azurofílicos em l; grânulos específicos na cor rosa.

proteínas dos grânulos específicos. Os grânulos espe-cos contêm diferentes proteínas, conforme o tipo de nulócito. É claro que a passagem de um estágio para o ro se deve à expressão de genes diferentes. As modifi-ões morfológicas que têm lugar durante a maturação ão apresentadas nas Figs. 13.5, 13.8 e 13.9.

ATURAÇÃO DOS GRANULÓCITOS

nieloblasto é a célula mais imatura já determinada para mar exclusivamente os três tipos de granulócitos (Fig. 5). Quando nela surgem granulações citoplasmáticas es-íficas, essa célula passa a ser chamada de **promielócito trófilo**, **eosinófilo** ou **basófilo**, conforme o tipo de gra-ação presente. Os estágios seguintes de maturação são **nielócito**, o **metamielócito**, o **granulócito com núcleo bastão** e o **granulócito maduro (neutrófilo, eosinófi- basófilo)**.

O **mieloblasto** é uma célula com citoplasma basófilo e contém grânulos azurófilos. O núcleo é grande, esfé-, com cromatina muito delicada e um ou dois nucléo-Apresenta, portanto, a morfologia da célula jovem, com racterística de ser rica em grânulos azurófilos; que ra-amente se acumulam em seu citoplasma.

O **promielócito** é menor do que o mieloblasto. O núcleo é érico, às vezes com uma reentrância. A cromatina é mais sseira do que na célula anterior, e os nucléolos são visíveis esfregaços corados pelas misturas tipo Romanowsky.

Quando comparado com o mieloblasto, o citoplasma do omielócito é mais basófilo e contém grânulos específicos omielócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos) ao lado granulações azurófilas.

O núcleo do **mielócito** pode ser esférico ou em forma rim e a cromatina é grosseira. Desaparece a basofilia oplasmática e aumenta a quantidade de grânulos espe-cos, formando-se os **mielócitos neutrófilo** (Figs. 13.11 3.12), **basófilo e eosinófilo** (Fig. 13.13).

O **metamielócito** caracteriza-se por possuir núcleo com a chanfradura profunda, que indica o início do proces-de formação dos lóbulos. As modificações que caracterizam os metamielócitos são difíceis de identificar no granulócito basófilo, por isso o metamielócito basófilo não costuma ser descrito.

Antes de tomar a forma lobulada típica da célula madura, o granulócito neutrófilo passa por uma fase intermediária, chamada **neutrófilo com núcleo em bastonete** ou simplesmente **bastonete**, na qual o núcleo tem a forma de um bastão recurvado (Fig. 13.5). Por serem de identificação difícil, não se descreve nem o basófilo nem o eosinófilo com núcleo em bastão.

CINÉTICA DA PRODUÇÃO DE NEUTRÓFILOS

A cinética dos neutrófilos é mais bem conhecida do que a dos outros granulócitos, principalmente porque são mais numerosos no sangue e, portanto, mais fáceis de estudar. O tempo total gasto desde o aparecimento do mieloblasto até o final de sua maturação, que leva à penetração de neutrófilos no sangue, é de aproximadamente **11** dias. Durante o processo, ocorrem cinco divisões mitóticas.

Durante sua maturação, os neutrófilos passam por diversos compartimentos anatômicos e funcionais (Fig. 13.14). Esses compartimentos são os seguintes: 1. o **compartimento medular de formação**, que pode ser subdividido em compartimento mitótico (aproximadamente três dias), onde os novos neutrófilos são produzidos, e compartimento de amadurecimento (aproximadamente quatro dias); 2. o **compartimento medular de reserva**, que contém neutrófilos maduros, aí mantidos por um período variável (geralmente quatro dias), antes de penetrarem no sangue; 3. o **compartimento circulante**, constituído pelos neutrófilos suspensos no plasma e circulando nos vasos sanguíneos; 4. o **compartimento de marginação**, formado por neutrófilos que, embora contidos nos vasos sanguíneos, não circulam. Esses neutrófilos estão (a) nos capilares colocados temporariamente fora da circulação, por vasoconstrição, e (b) ligados fracamente a moléculas de integrinas do endotélio dos vasos, não sendo levados pela corrente circulatória. Há uma troca constante de células entre o compartimento circulante e o de marginação. O compartimento de marginação e o com-

Fig. 13.12 Mielócito neutrófilo humano submetido à técnica citoquímica para demonstração de peroxidase e examinado ao microscópio eletrônico. Nesta fase a célula contém dois tipos de grânulos: os grânulos azurófilos (GA), grandes e contendo peroxidase, e os grânulos específicos (GE), menores, que não contêm peroxidase. O retículo endoplasmático rugoso (REG), as cisternas do aparelho de Golgi (CG), localizadas próximo ao centríolo (C), e o núcleo (N) também são visíveis. 15.000×. (Cortesia de DF Bainton.)

Fig. 13.13 Corte de medula ósse mostrando mielócitos neutrófilo (cabeças de seta) e mielócitos eosinó filos. Corante de Giemsa. Grand aumento.

Fig. 13.14 Esquema dos compartimentos funcionais dos neutrófilos. **1:** comp. medular de formação; **2:** comp. medular de reserva; **3:** comp. circulante; **4:** comp. de marginação. As áreas de cada compartimento, no desenho, são aproximadamente proporcionais ao número de células do compartimento.

partimento circulante têm aproximadamente a mesma quantidade de neutrófilos. **Neutrofilia** é o aumento do número de neutrófilos no sangue circulante e **neutropenia**, a sua diminuição. Os neutrófilos e os outros granulócitos entram no tecido conjuntivo passando entre as células endoteliais dos capilares e vênulas pós-capilares (**diapedese**). O tecido conjuntivo constitui um quinto compartimento para os neutrófilos, de tamanho desconhecido, onde eles permanecem cerca de quatro dias e morrem por apoptose, quer tenham exercido sua função de fagocitose ou não.

APLICAÇÃO MÉDICA

A atividade muscular intensa ou injeções de adrenalina (hormônio da medular da adrenal), por exemplo, mobilizam os neutrófilos marginados, que passam para o compartimento circulante. Nesses casos há aumento do número de neutrófilos no sangue circulante (neutrofilia) sem que tenha havido aumento da produção dessas células.

Nas infecções, produz-se uma neutrofilia como conseqüência direta de um aumento na produção de neutrófilos e de uma permanência mais curta dessas células no compartimento medular de reserva. Nesses casos, podem aparecer no sangue circulante as formas jovens, como o neutrófilo com núcleo em bastão, o metamielócito neutrófilo e até mesmo o mieloblasto. Comparada com a neutrofilia de duração extremamente curta que ocorre nos exercícios musculares intensos, a neutrofilia das infecções é relativamente duradoura.

MATURAÇÃO DOS LINFÓCITOS E MONÓCITOS

O estudo das células precursoras dos linfócitos e monócitos é difícil porque essas células não apresentam grânulos específicos nem núcleos lobulados, características que facilitam a distinção entre os diversos estágios dos granulócitos. Os precursores dos linfócitos são identificados principalmente pelo tamanho, estrutura da cromatina e presença de nucléolos visíveis nos esfregaços. À medida que os linfócitos maturam, sua cromatina se torna mais condensada, os nucléolos se tornam menos visíveis e a célula diminui de tamanho. Além disso, subpopulações de linfócitos adquirem receptores superficiais específicos, que podem ser identificados por meio de técnicas imunocitoquímicas.

Linfócitos

Os linfócitos circulantes no sangue e na linfa se originam principalmente no timo e nos órgãos linfóides periféricos (baço, linfonodos e tonsilas, por exemplo), a partir de células trazidas da medula óssea pelo sangue (ver Cap. 14). A célula mais jovem da linhagem é o linfoblasto, que forma o prolinfócito, formando este, por sua vez, os linfócitos maduros.

O **linfoblasto** é a maior célula da série linfocítica. Tem forma esférica, com citoplasma basófilo e sem granulações azurófilas. A cromatina é relativamente condensada, em placas, lembrando já a cromatina do linfócito maduro. O linfoblasto apresenta dois ou três nucléolos.

O **prolinfócito** é menor do que a célula anterior; tem o citoplasma basófilo, podendo conter granulações azurófilas. A cromatina do prolinfócito é condensada, porém menos do que nos linfócitos. Os nucléolos não são facilmente visíveis, devido à condensação da cromatina. O prolinfócito dá origem diretamente ao linfócito circulante.

Monócitos

Ao contrário dos granulócitos, que são células diferenciadas e terminais, que não mais se dividem, os monócitos são células intermediárias, destinadas a formar os macrófagos dos tecidos.

A célula mais jovem da linhagem é o **promonócito**, encontrado somente na medula óssea, virtualmente idêntica morfologicamente ao mieloblasto. A existência de uma célula ainda mais jovem, o monoblasto, precursora do promonócito, é um assunto controvertido, pois sua identificação na medula óssea normal é praticamente impossível. Em certas doenças da medula óssea aparece uma célula que muitos hematologistas admitem ser o monoblasto. Porém essa interpretação não tem aceitação universal.

O **promonócito** é uma célula medindo aproximadamente 20 μm de diâmetro. Sua cromatina é delicada e o citoplasma basófilo, apresentando aparelho de Golgi grande e retículo endoplasmático desenvolvido. Mostra numerosos grânulos azurófilos finos (lisossomos). Os promonócitos dividem-se duas vezes e se transformam em monócitos que passam para o sangue, onde permanecem cerca de 8 horas. Depois migram para o tecido conjuntivo, atravessando a parede das vênulas e capilares, e se diferenciam em macrófagos.

APLICAÇÃO MÉDICA

A proliferação neoplásica de células precursoras dos leucócitos constitui as **leucemias**. As leucemias mais comuns, de acordo com sua origem, podem ser **linfocíticas**, quando originadas da linhagem linfóide; **granulocíticas**, originadas da linhagem dos leucócitos granulócitos; e **monocíticas**, originadas dos precursores dos monócitos. Nas leucemias, geralmente há produção excessiva de células funcional e morfologicamente defeituosas, originadas de um único tipo de célula precursora, podendo haver redução na formação das outras células sanguíneas. Freqüentemente os pacientes têm anemia e pouca resistência às infecções, além de muitos outros sintomas. As causas das leucemias não estão completamente elucidadas, mas, em grande número de casos, existem translocações cromossômicas. Por exemplo, 95% dos doentes de leucemia granulocítica crônica são portadores de translocação entre os cromossomos 22 e 9; e na leucemia mielóide aguda, observa-se translocação entre os cromossomos 8 e 21 e entre os cromossomos 15 e 17. Os esfregaços de medula óssea aspirada do tecido ósseo esponjoso são muito usados no diagnóstico das leucemias e outras doenças da medula óssea. Introduz-se uma agulha, geralmente no osso esterno, e por aspiração se obtém uma amostra de células da medula, que é colocada em lâmina e corada. A utilização de anticorpos específicos (monoclonais) para proteínas da membrana das células precursoras dos leucócitos possibilita a identificação da célula que origina a leucemia, auxiliando o diagnóstico e o tratamento.

ORIGEM DAS PLAQUETAS

As plaquetas se originam na medula óssea vermelha pela fragmentação de pedaços do citoplasma dos megacariócitos. Estes, por sua vez, formam-se pela diferenciação dos megacarioblastos.

Megacarioblastos

O megacarioblasto é uma célula com diâmetro de 15-50 µm, núcleo grande, oval ou em forma de rim, com numerosos nucléolos (Fig. 13.15). O núcleo é poliplóide, contendo até 30 vezes a quantidade normal de DNA, e o citoplasma é homogêneo e intensamente basófilo.

Megacariócito

O megacariócito (Fig. 13.19) mede 35-100 µm de diâmetro, tem núcleo irregularmente lobulado e cromatina grosseira, sem nucléolos visíveis nos esfregaços. O citoplasma é abundante e levemente basófilo. Contém numerosas granulações que ocupam, às vezes, a maior parte do citoplasma. Estas granulações vão formar os cromômeros das plaquetas.

O citoplasma do megacarioblasto é rico em retículo endoplasmático liso e rugoso. Durante a maturação do megacariócito aparecem grânulos citoplasmáticos, delimitados por membrana. Esses grânulos se formam no aparelho de Golgi e depois se distribuem por todo o citoplasma. São precursores do hialômero das plaquetas e contêm diversas substâncias biologicamente ativas, como o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento dos fibroblastos, o fator de von Willebrand (que provo[...] ca a adesão das plaquetas e alguns substratos) e o fator I[...] das plaquetas (que favorece a coagulação do sangue). Co[...] o amadurecimento do megacariócito, ocorre também u[...] aumento na quantidade de membranas lisas, que vão fo[...]

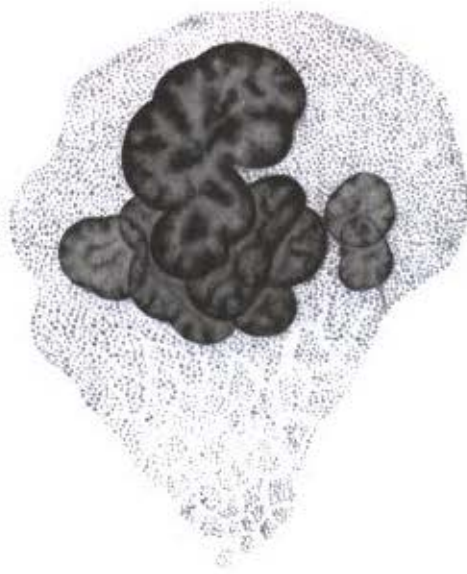



Fig. 13.15 Células de linhagem megacariocítica, como aparece[...] nos esfregaços de medula óssea. Observar a formação das pl[...] quetas, na parte mais inferior da figura.

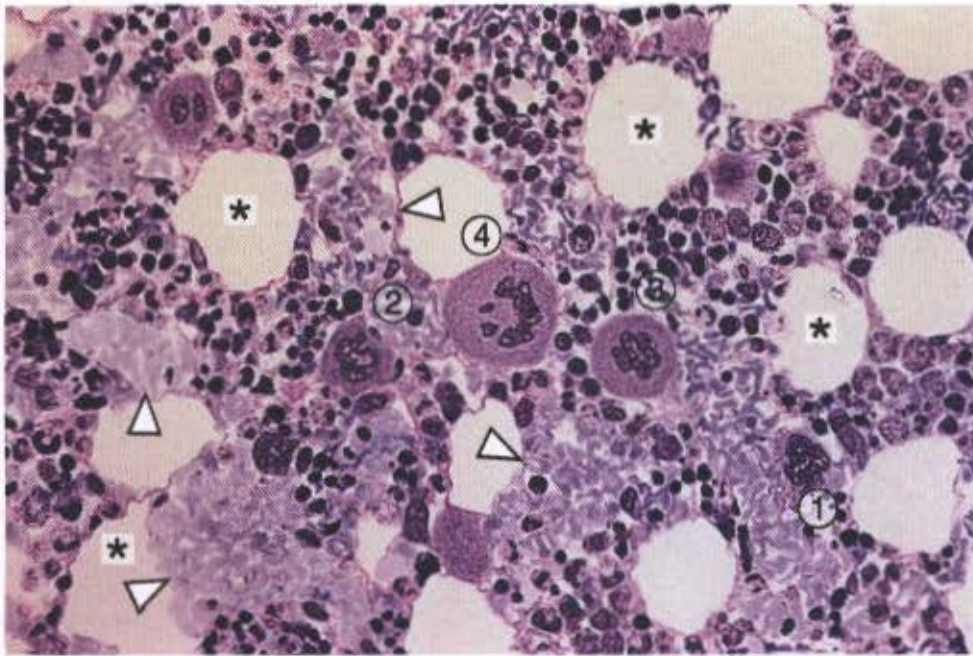



Fig. 13.16 Corte de medula óssea mostrando quatro estágios da diferenciação dos megacariócitos (1–4), algumas células adiposas (*) e capilares sinusóides (cabeças de seta). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

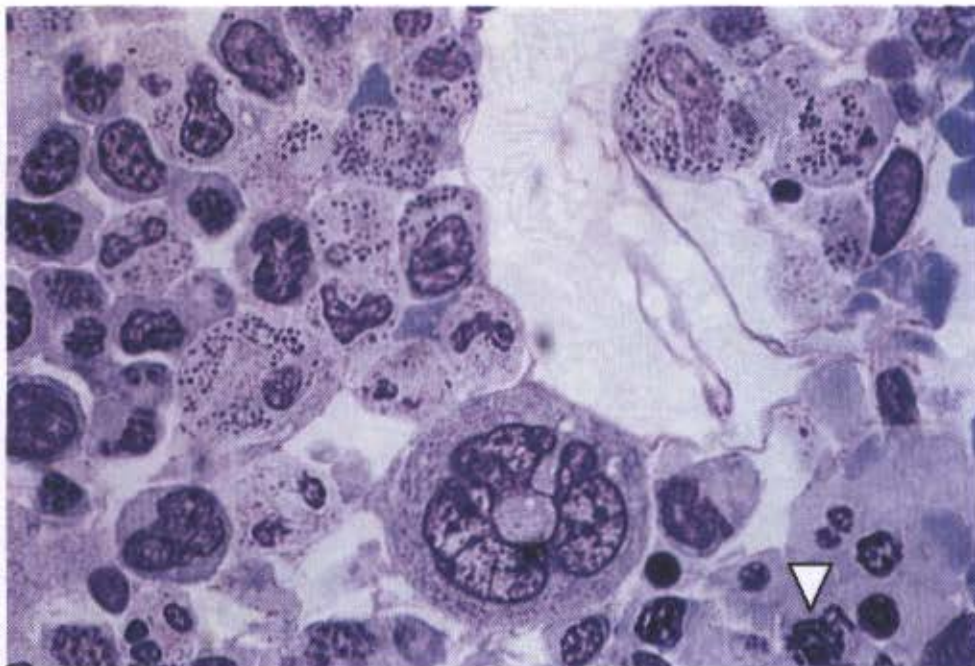



Fig. 13.17 Medula óssea vermelha, com um megacariócito maduro e diversos granulócitos em maturação. Uma mitose está indicada por uma cabeça de seta. Corante de Giemsa. Grande aumento.

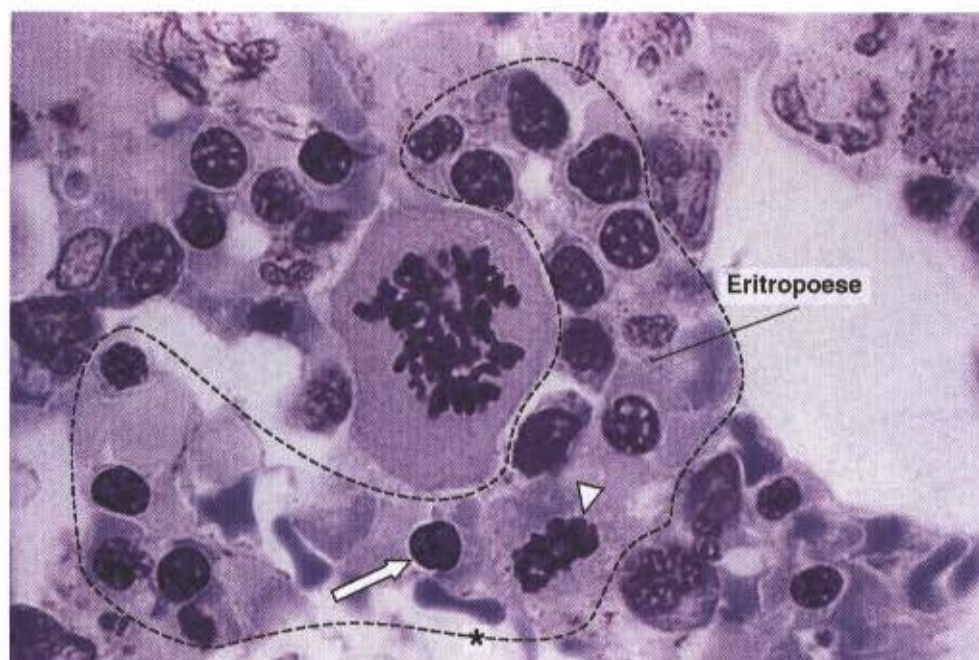



Fig. 13.18 No centro nota-se um megacariócito em mitose, circundado por células eritropoéticas com uma figura de mitose (cabe de seta). A seta aponta um eritroblasto expulsando seu núcleo. Corante de Giemsa. Grande aumento.

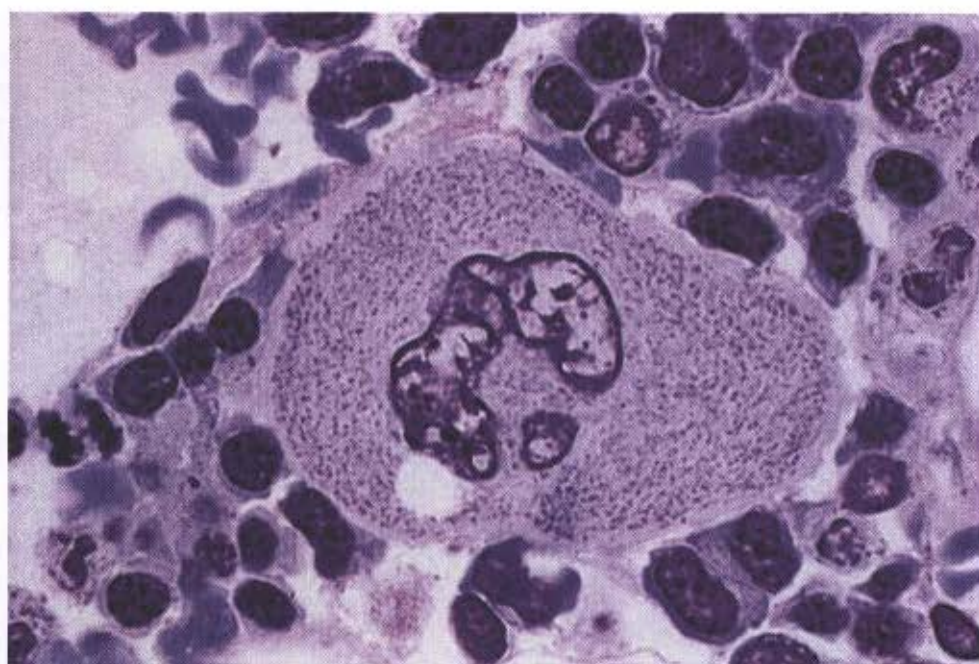



Fig. 13.19 Um megacariócito no centro de um corte de medula óssea. Esta célula tem apenas um núcleo. Uma parte do núcleo ap rece separada porque o núcleo tem forma irregular e foi cortado em dois pedaços. Notar o tamanho da célula e os grânulos no ci plasma. Corante de Giemsa. Grande aumento.

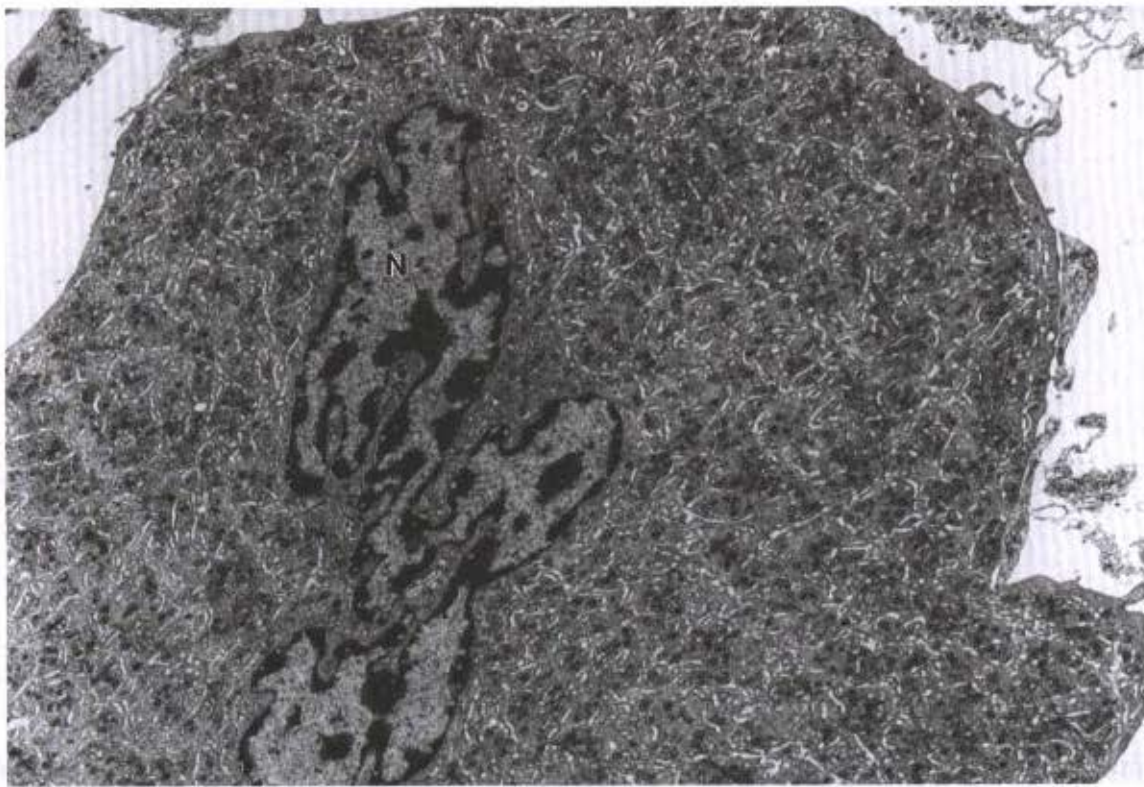



Fig. 13.20 Micrografia eletrônica de um megacariócito mostrando o núcleo (N) lobulado e numerosos grânulos citoplasmáticos. As membranas de demarcação aparecem como perfis tubulares. 4.900×. (Reproduzido com permissão de Junqueira LCU, Salles LMM: *Ultra-Estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

mar os canais de demarcação (Fig. 13.20). Essas membranas acabam confluindo, dando origem à membrana das plaquetas.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em certos tipos de púrpura trombocitopênica, doença em que o número de plaquetas no sangue é baixo, aumenta a quantidade de plaquetas presas ao citoplasma dos megacariócitos, indicando um defeito no mecanismo de liberação desses corpúsculos.

Observações realizadas usando-se plaquetas marcadas *in vitro* com isótopos radioativos e depois reinjetados mostraram que a duração desses corpúsculos é de aproximadamente 10 dias.

BIBLIOGRAFIA

Becker RP, DeBruyn PP: The transmural passage of blood cells into myeloid sinusoids and the entry of platelets into the sinusoidal circulation. *Am J Anat* **145**:183, 176.

Berman I: The ultrastructure of erythroblastic islands and reticular cells in mouse bone marrow. *J Ultrastruct Res* **17**:291, 1967.

Brazelton TR et al: From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* **290**:1775, 2000.

Evatt BL, Levine RF, Williams NT: *Megakaryocyte Biology and Precursors: In Vitro Cloning and Cellular Properties*. Elsevier North-Holland, 1981.

Fleischmann RA et al: Totipotent hematopoietic stem cells: Normal self-renewal and differentiation after transplantation between mouse fetuses. *Cell* **30**:351, 1982.

Foucar K: *Bone Marrow Pathology*. American Society of Clinical Pathologists (ASCP) Press, 1995.

Pennington DG: The cellular biology of megakaryocytes. *Blood Cells* **5**:5, 1979.

Tavassoli M, Yoffey JM: *Bone Marrow Structure and Function*. Liss, 1983.

Williams WJ et al (editors): *Hematology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

14

Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos

O sistema imunitário é constituído por células isoladas ou organizadas em estruturas que se distribuem por todo o corpo; este sistema defende o organismo contra microrganismos e moléculas estranhas, como as toxinas produzidas por microrganismos invasores. As células do sistema imunitário são capazes de distinguir as moléculas que são próprias do corpo das moléculas estranhas, quer estejam isoladas, quer façam parte de um vírus, bactéria, fungo, célula maligna (cancerosa) ou protozoário. Este sistema trata as células cancerosas como estranhas porque elas possuem proteínas novas, que não existem nas células normais. Após identificar os agressores, o sistema imunitário coordena a inativação ou a destruição deles. Ocasionalmente, o sistema imunitário pode reagir contra moléculas do próprio organismo, causando as **doenças auto-imunes**.

O sistema imunitário é formado por estruturas individualizadas, como linfonodos e baço, e células livres, como os linfócitos, granulócitos e células do sistema mononuclear fagocitário, presentes no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo. Outro componente importante deste sistema são as células apresentadoras de antígenos, encontradas em muitos locais, como a pele, um órgão muito exposto a antígenos e microrganismos do meio externo. As células deste sistema se comunicam entre si e com as células de outros sistemas, principalmente por intermédio de moléculas protéicas denominadas **citocinas**.

Órgãos Linfáticos

As principais estruturas que participam da resposta imunitária são os órgãos linfáticos: **timo, baço, linfonodos** e **nódulos linfáticos**. Esses nódulos são agregados de tecido linfático, localizados na mucosa do aparelho digestivo (principalmente nas tonsilas, nas placas de Payer do íleo e no apêndice), na mucosa do aparelho respiratório e na do aparelho urinário. O extenso conjunto de tecido linfático das mucosas chama-se **MALT** (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). A ampla distribuição das estruturas linfáticas e a constante circulação das células imunitárias no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo proporcionam ao organismo um sistema muito eficiente de defesa (Fig. 14.1).

Todos os linfócitos se originam na medula óssea, mas os **linfócitos T** completam sua maturação no timo, enquanto os **linfócitos B** saem da medula já como células maduras. Por esse motivo, a medula óssea e o timo são chamados **órgãos linfáticos centrais**. Levados pelo sangue e pela linfa, os linfócitos migram dos órgãos linfáticos centrais para os **órgãos linfáticos periféricos** (baço, linfonodos, nódulos linfáticos isolados, tonsilas, apêndice, placas de Payer do íleo), onde proliferam e completam a diferenciação.

Tipos Básicos de Resposta Imunitária

Na **imunidade celular**, células imunocompetentes (células com capacidade de resposta imunitária) reagem e matam células que exibem na superfície moléculas estranhas, como as bactérias, células transplantadas, células malignas (cancerosas) e células infectadas por vírus (Fig. 14.2). As células parasitadas por vírus possuem na membrana proteínas codificadas pelo genoma viral, contra as quais se organiza uma resposta imunitária. A destruição da célula hospedeira é um meio de eliminar os vírus antes que eles estejam prontos para infectar outras células. Algumas células que, ao lado dos linfócitos T, participam da resposta imunitária celular ou inata estão representadas na Fig. 14.3.

O outro tipo de resposta imunitária é a **imunidade humoral** (Fig. 14.2) ou adquirida, que depende de glicoproteínas circulantes no sangue e outros líquidos, chamadas **anticorpos**. Os anticorpos neutralizam moléculas estranhas e participam da destruição das células que contêm estas moléculas. São produzidos pelos **plasmócitos**, células originadas dos linfócitos B, ou células B.

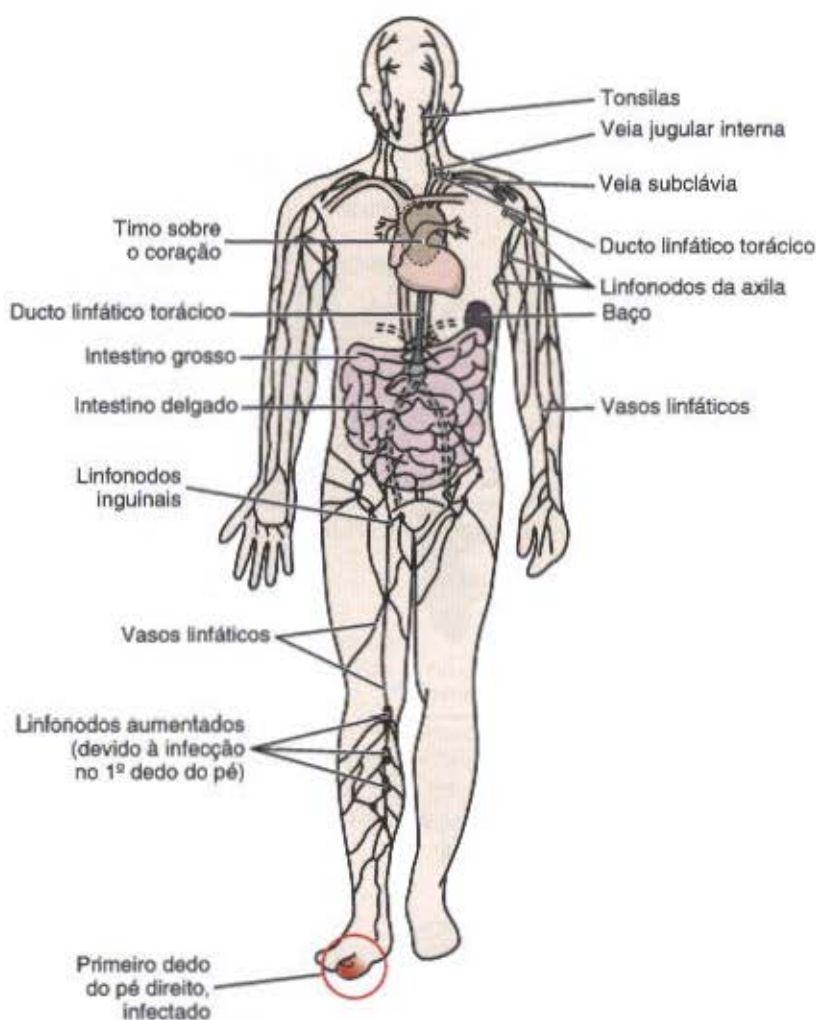



Fig. 14.1 Distribuição corporal dos vasos e órgãos linfáticos. Como exemplo das funções do sistema linfático, a figura mostra uma infecção no primeiro dedo do pé, com o conseqüente aumento do tamanho dos linfonodos que recebem a linfa da região afetada (linfonodos satélites). Este aumento é devido, principalmente, à proliferação dos linfócitos B e à sua diferenciação em plasmócitos secretores de imunoglobulinas. O dedo infectado se torna vermelho, quente, doloroso e aumentado de volume.

Imunógenos e Antígenos

As moléculas estranhas que provocam uma resposta imunitária no hospedeiro são chamadas **imunógenos**. A resposta pode ser celular ou humoral ou, mais freqüentemente, ambas ao mesmo tempo. O imunógeno pode estar presente em células inteiras como bactérias e células cancerosas, ou pode fazer parte de uma macromolécula, como proteína, polissacarídeo ou nucleoproteína. **Antígeno** é uma molécula que reage com um anticorpo, mesmo que não seja capaz de desencadear uma resposta imunitária. Como, geralmente, os imunógenos também são antígenos, neste livro apenas o termo antígeno será utilizado. Na resposta humoral (linfócitos B) a parte da molécula antigênica que determina a resposta imunitária é chamada **determinante antigênico** ou **epitopo**. A resposta imunitária celular (linfócitos T) é determinada por pequenos peptídios derivados da digestão parcial do antígeno e associados às moléculas MHC localizadas na membrana das células apresentadoras de antígenos. Um antígeno com diversos epitopos, como uma célula bacteriana, desenvolve um espectro amplo de resposta humoral e celular.

Anticorpos

Os anticorpos são glicoproteínas plasmáticas circulantes, do tipo das gamaglobulinas, que, por isso, são também chamadas de **imunoglobulinas (Ig)**. Cada uma interage especificamente com o determinante antigênico (epitopo) que estimulou sua formação. Os anticorpos são secretados pelos plasmócitos que surgem pela proliferação e diferenciação de linfócitos B. Uma importante função do anticorpo é se combinar especificamente com o epitopo que ele reconhece e, então, provocar o aparecimento de sinais químicos indicando a presença do invasor aos outros componentes do sistema imunitário. Alguns anticorpos podem aglutinar células e precipitar antígenos solúveis. A aglutinação de microrganismos facilita sua fagocitose, e a precipitação de moléculas agressivas estranhas (por exemplo, toxinas) pode torná-las inócuas. Os antígenos que se ligam aos anticorpos IgG e IgM (ver adiante) ativam o complemento, um grupo de proteínas do plasma sanguíneo que causam a lise (ruptura da membrana) dos microrganismos. Uma vez ativado, o complemento também facilita a fago-

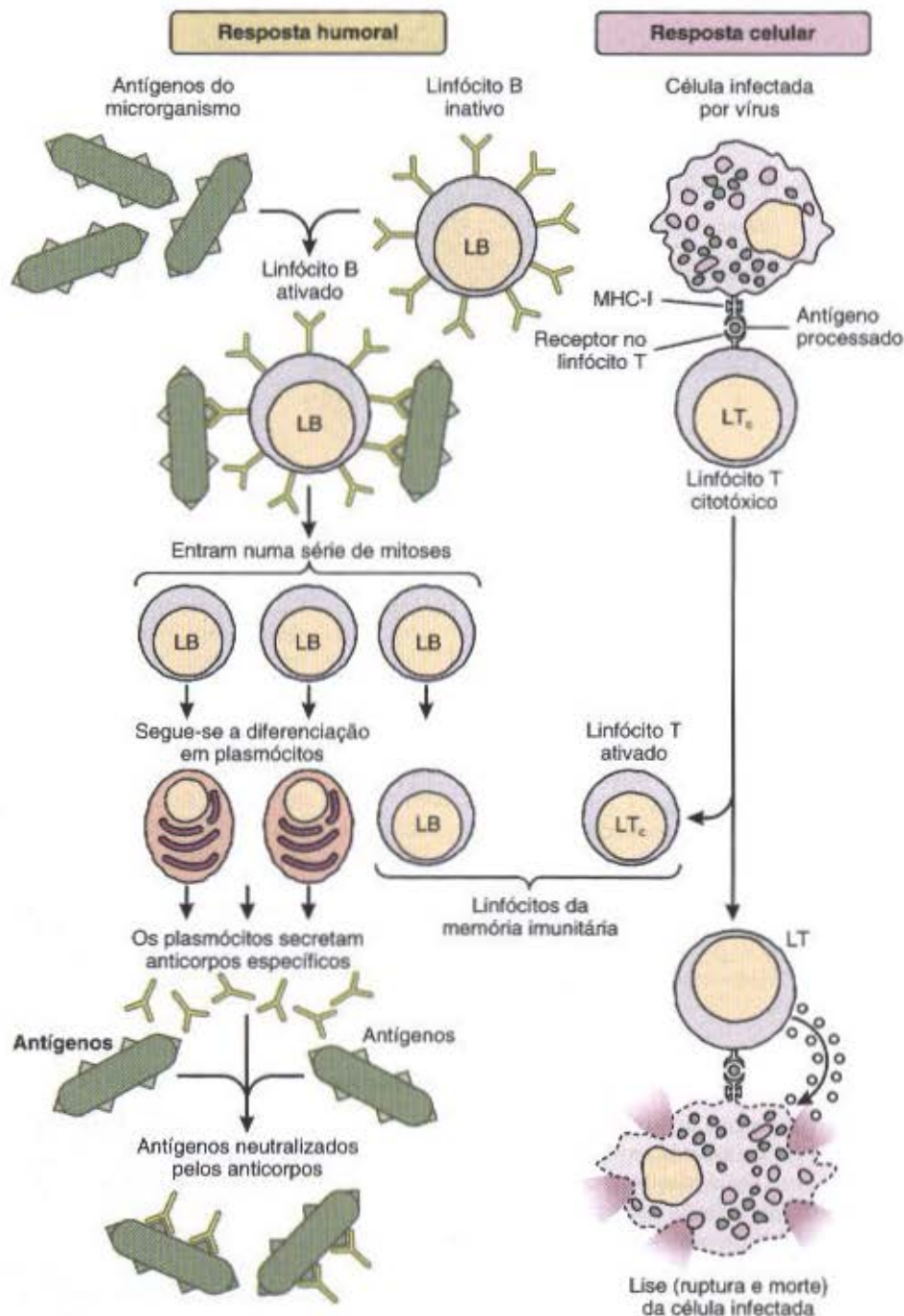



Fig. 14.2 Comparação entre a resposta imunitária de base humoral e a de base celular. **Esquerda, resposta humoral:** os antígenos do microrganismo invasor reagem com anticorpos da superfície dos linfócitos, ativando estas células. Estes linfócitos ativados proliferam e se diferenciam em células da memória imunitária e em plasmócitos, secretores de anticorpos, para neutralizar o microrganismo. **Direita, resposta celular:** linfócitos T citotóxicos (citolíticos) são ativados pelo contato com uma célula que apresenta na superfície antígenos virais em complexo com moléculas MHC-I. Esta ativação leva à produção de células T citotóxicas da memória imunitária e ao aparecimento de linfócitos T citotóxicos produtores de perforinas, que rompem a membrana plasmática das células infectadas pelo vírus. Isto mata os vírus, pois eles só podem viver dentro das células.

Células participantes da imunidade inata (celular)

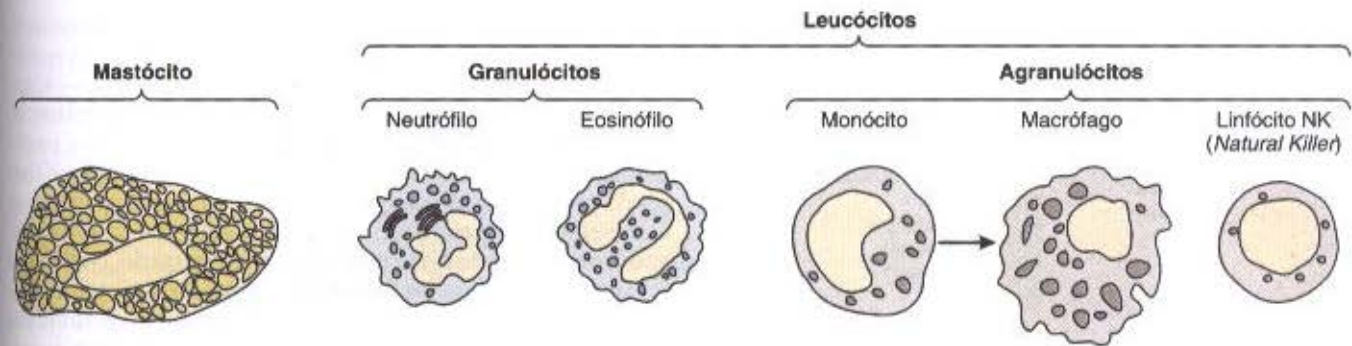



Fig. 14.3 Principais participantes da resposta imunitária de base celular. Os mastócitos secretam moléculas que modulam a inflamação e a reação imunitária (ver Cap. 5). Os neutrófilos fagocitam e destroem microrganismos, principalmente bactérias. Os eosinófilos participam da destruição de parasitas multicelulares, da reação alérgica e da modulação do processo inflamatório.

citose de bactérias e outros microrganismos patógenos (causadores de doenças). Os neutrófilos e macrófagos têm receptores para a região Fc do complexo antígeno-IgG, e, desta maneira, IgG prende o complexo antígeno-anticorpo à superfície dessas células. As bactérias ligadas ao complexo antígeno-IgG são ditas **opsonizadas**. A opsonização facilita muito a fagocitose e, assim, contribui para a defesa do organismo.

Na espécie humana há cinco classes principais de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (Tabela 14.1).

A imunoglobulina mais abundante no plasma é **IgG**, que constitui cerca de 75% das imunoglobulinas do plasma sanguíneo. Ela serve como modelo para as outras classes e, por isso, será descrita com mais detalhes. IgG consiste em duas cadeias leves idênticas e em duas cadeias pesadas, também idênticas (Fig. 14.4), ligadas por laços dissulfeto e forças não-

Tabela 14.1 Resumo sobre os diversos tipos de anticorpos

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
			Componente secretor		
Estrutura	Monômero	Pentâmero	Dímero com o componente secretor	Monômero	Monômero
Porcentagem no soro sanguíneo	80%	5-10%	10-15%	0,2%	0,002%
Localização	Sangue, linfa, luz do intestino	Superfície dos linfócitos B (sob a forma monomérica)	Produzido pelos plasmócitos na lâmina própria e presente como dímero nas secreções como saliva, lágrimas e leite	Localizado apenas na superfície dos linfócitos B	Localizado na superfície dos mastócitos e basófilos
Funções conhecidas	Ativa a fagocitose, neutraliza antígenos, protege os recém-nascidos	Primeiros anticorpos produzidos no início da resposta imune	Resistentes à proteólise, protegem as mucosas	Atuam como receptores de antígenos, ativando os linfócitos B	Participam dos processos alérgicos e da lise de parasitas multicelulares, como os vermes

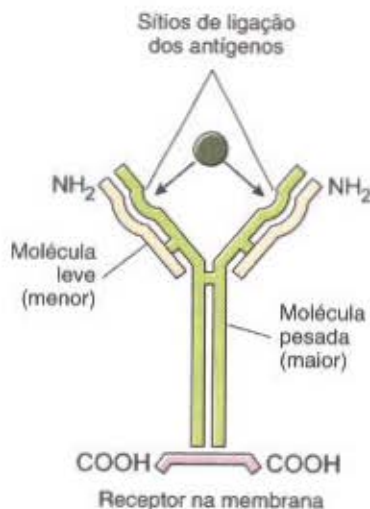



Fig. 14.4 Representação esquemática de uma molécula de anticorpo. Sua porção variável, próxima à extremidade NH_2 e constituída pela molécula leve (menor) e parte da molécula pesada (maior), é dotada de especificidade e é onde se prende o antígeno.

covalentes. Quando isoladas, as duas porções carboxílicas terminais das cadeias pesadas cristalizam facilmente e, por isso, são chamadas fragmentos **Fc** (*fragment crystallizable*). As regiões Fc de diversas imunoglobulinas reagem com receptores específicos, localizados na superfície de vários tipos celulares. Os quatro segmentos da extremidade amínica (dois pertencentes às cadeias leves e dois às cadeias pesadas) constituem os fragmentos **Fab** (*fragment antigen-binding*) da imunoglobulina. A seqüência de aminoácidos dos segmentos Fab é muito variável, sendo responsável pela especificidade da combinação com o epitopo. IgG é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária humana e passa para o sangue fetal, contribuindo para a defesa imunitária do recém-nascido.

IgA existe em pequena quantidade no sangue. Sob a forma de **SIgA**, é o principal anticorpo encontrado na lágrima, no leite, na saliva, nas secreções nasal e bronquial, na secreção contida no lúmen do intestino delgado, na secreção da próstata e, também, no líquido que umedece a vagina. A **SIgA** ou **IgA secretora** presente nas secreções é constituída por duas moléculas da IgA monomérica, unidas por uma cadeia polipeptídica, a **proteína J**, e combinada com outra proteína, a **peça secretora** ou peça de transporte. SIgA é muito resistente às enzimas proteolíticas e, por isso, adaptada para atuar nas secreções sem sofrer inativação pelas enzimas aí presentes. As moléculas monoméricas de IgA e a proteína J são sintetizadas localmente pelos plasmócitos das mucosas. A peça secretora é produzida pelas células epiteliais do revestimento da mucosas.

IgM constitui 10% das imunoglobulinas do plasma sanguíneo e geralmente existe sob a forma de pentâmero (cinco moléculas combinadas), com massa molecular de 900 kDa. É a imunoglobulina que predomina no início das respostas imunitárias. Junto com IgD, é a principal imunoglobulina encontrada na superfície dos linfócitos B, onde funcionam como receptores que se combinam com antígenos específicos. Essa combinação resulta na proliferação dos linfócitos B e sua diferenciação em plasmócitos. IgM circulante pode ativar o **complemento**, um grupo de enzima[s] do plasma sanguíneo cuja ativação pode causar a lise d[e] bactérias, além de outros efeitos.

IgE, que geralmente ocorre sob a forma de monômer[o], tem grande afinidade para receptores localizados na mem[-]brana dos mastócitos e basófilos (ver Mastócitos — Ca[p.] 5). Imediatamente após sua secreção pelos plasmócitos, a[s] moléculas de IgE prendem-se àqueles receptores e, prati[-]camente, desaparecem do plasma. A reação alérgica é me[-]diada pela atividade da IgE e dos antígenos (alérgenos) qu[e] estimulam sua produção. Quando o alérgeno que provo[-]cou a produção de IgE é novamente encontrado, o comple[-]xo antígeno-IgE que se forma na superfície dos mastócito[s] e basófilos determina a produção e a liberação de diversa[s] substâncias biologicamente ativas, como histamina, hepa[-]rina, leucotrienos e ECF-A (*Eosinophil Chemotactic Factor o[f] Anaphylaxis*).

IgD é ainda muito pouco conhecida e sua função prin[-]cipal não foi determinada. Existe no plasma em concentra[-]ção muito baixa, apenas 0,2% do total de imunoglobulinas. IgD, juntamente com IgM, está presente na membrana do[s] linfócitos B e participa da diferenciação dessas células.

Linfócitos B e T

Os linfócitos podem ser classificados em dois tipos princi[-]pais, com diversos subtipos (Tabela 14.2 e Figs. 14.5 e 14.6) de acordo com o local onde se diferenciam e com os dife[-]rentes receptores presentes em suas membranas. Nos lin[-]**fócitos B**, esses receptores são imunoglobulinas e nos lin[-]**fócitos T** são moléculas protéicas chamadas **TCR** (*T-Cel[l] Receptors*). As células precursoras dos linfócitos se originam na medula óssea fetal e continuam proliferando, na medu[-]la, durante a vida pós-natal. A diferenciação em células imunocompetentes tem lugar na medula óssea e no timo que são os órgãos **linfáticos primários** ou **centrais**.

Experimentos com embriões de galinha, realizados n[o] início da década de 1960, revelaram uma das estruturas anatômicas responsáveis pela diferenciação dos linfócitos. A **bursa de Fabricius** é uma massa de tecido linfático lo[-]calizada próximo à cloaca das aves. Quando essa estrutu[-]ra é destruída no embrião, a galinha que se gera não é ca[-]paz de produzir imunoglobulinas. Portanto, a **imunidade humoral**, que requer a presença de anticorpos no sangue é prejudicada. Nessas galinhas, a quantidade de linfócito[s] em certas regiões de determinados órgãos linfáticos fic[a] extremamente reduzida. Os linfócitos afetados pela remo[-]ção da bursa de Fabricius são denominados linfócitos B ou

Tabela 14.2 Concentração aproximada de linfócitos T e B nos órgãos linfáticos e no sangue

Órgão linfático	Linfócitos T %	Linfócitos B %
Timo	100	0
Medula óssea	10	90
Baço	45	55
Linfonodos	60	40
Sangue	80	20

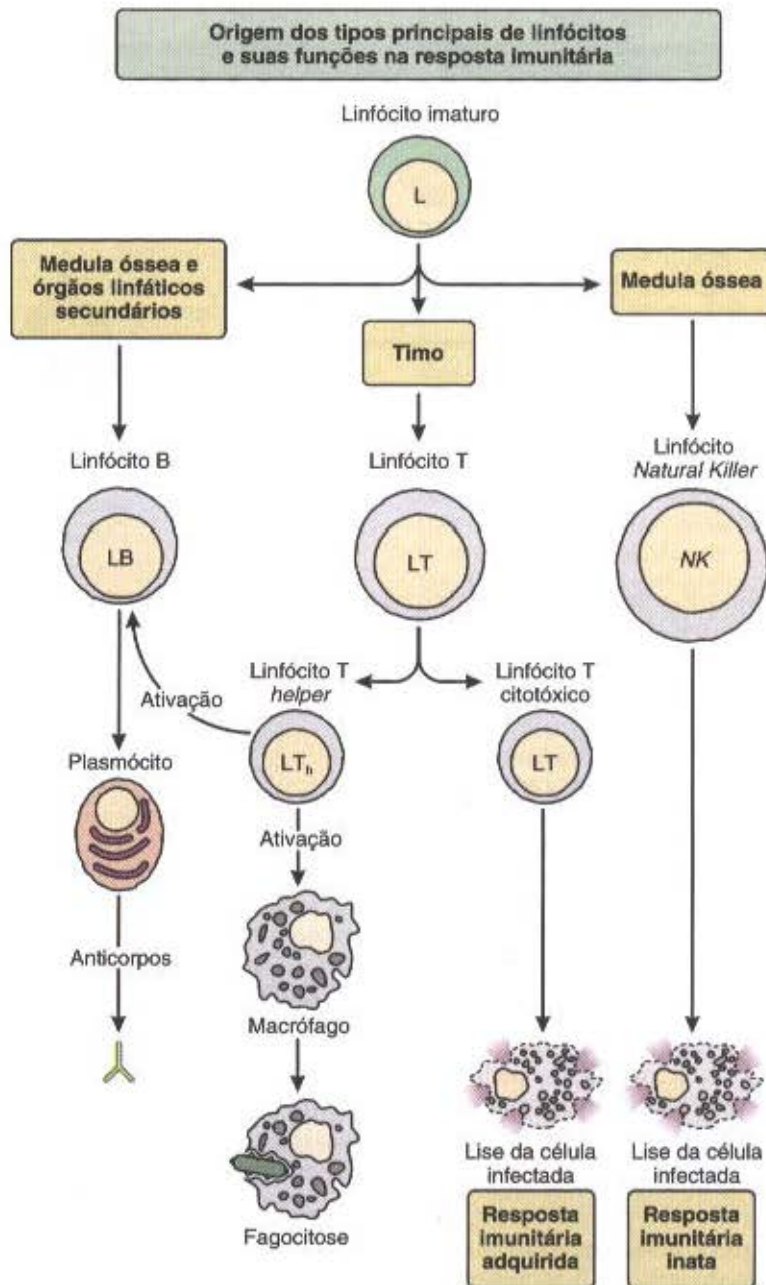



Fig. 14.5 Origem e atividades dos principais tipos de linfócitos. Os linfócitos NK derivam diretamente da medula óssea e atuam na resposta imunitária celular, matando células infectadas. Os linfócitos T imaturos são transportados pelo sangue da medula óssea para o timo, onde completam sua maturação e são carregados pelo sangue até determinados locais dos órgãos linfáticos periféricos (nódulos linfáticos das mucosas, linfonodos, baço). Os linfócitos B saem da medula óssea já maduros, sendo levados pelo sangue para os órgãos linfáticos periféricos.

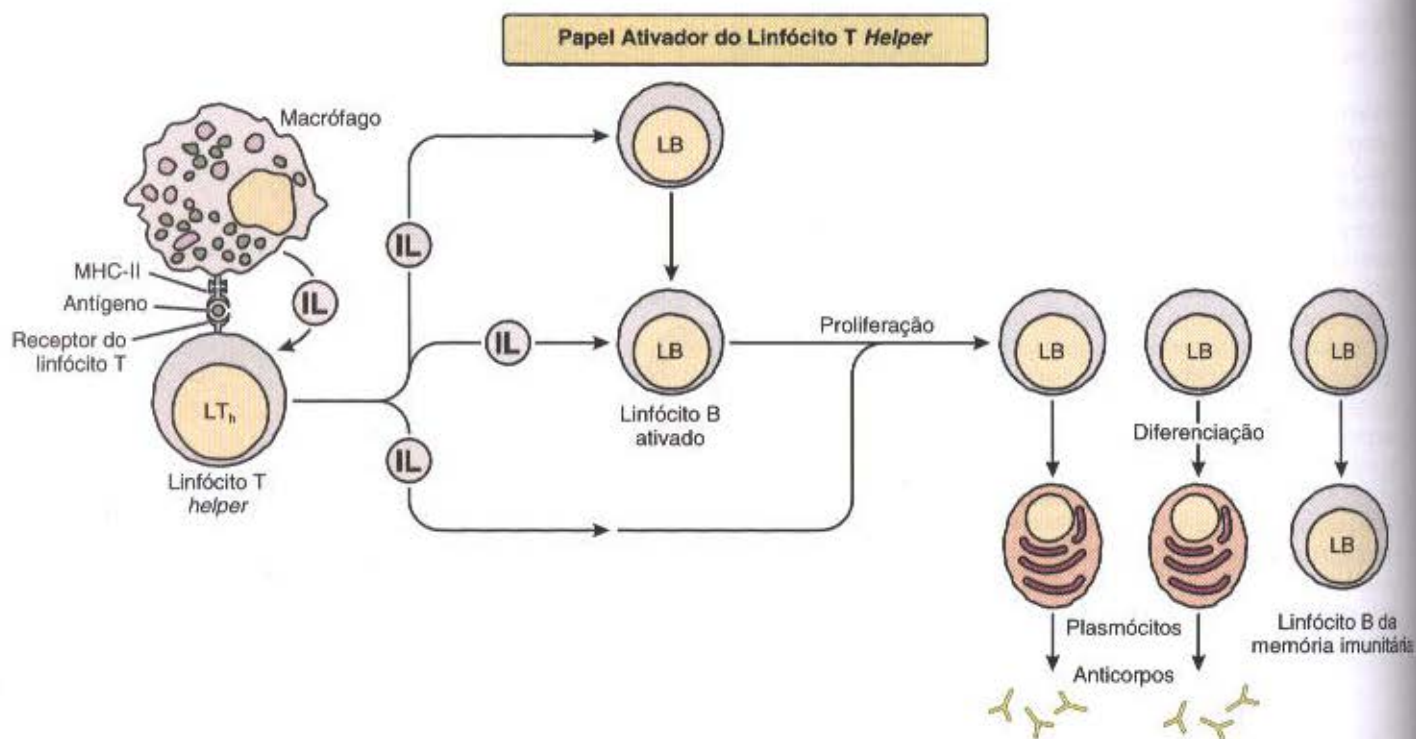



Fig. 14.6 Um linfócito T *helper* é ativado pela interação com antígeno processado e colocado na superfície de um macrófago. O linfócito T ativado produz interleucinas, que induzem a ativação, a proliferação e a diferenciação de linfócitos B. Isto leva à produção de linfócitos B da memória imunitária e à produção de plasmócitos, secretores de anticorpos.

simplesmente, células B. Nos mamíferos, incluindo-se a espécie humana, as células B adquirem suas características em certos microambientes da medula óssea.

A remoção experimental do timo de camundongos recém-nascidos resulta numa deficiência profunda nas **respostas imunitárias de base celular**, que dependem diretamente da presença de células, ao contrário das respostas humorais, que dependem das gamaglobulinas circulantes, produzidas pelos plasmócitos. As células envolvidas nas respostas de base celular são os **linfócitos T** ou **células T**. Posteriormente a esses experimentos em camundongos, foi comprovado que o timo tem nos outros mamíferos, incluindo humanos, o mesmo papel desempenhado no camundongo.

Os linfócitos B se originam na medula óssea, penetram nos capilares sanguíneos por movimentação amebóide, são transportados pelo sangue e vão instalar-se nos órgãos linfáticos, exceto o timo. Quando ativados por antígenos, proliferam e se diferenciam em **plasmócitos**, que são as células produtoras de anticorpos. As células B representam 5-10% dos linfócitos do sangue, cada um coberto por cerca de 150.000 moléculas de IgM, que são os receptores para antígenos. Alguns linfócitos B ativados não se diferenciam em plasmócitos, formando as **células B da memória imunitária**, que reagem muito rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo antígeno (Fig. 14.2).

Os **linfócitos T** representam 65-75% dos linfócitos do sangue. Seus precursores originam-se na medula óssea, penetram nos capilares por movimentação amebóide, são levados pelo sangue e retidos no timo, onde proliferam e se diferenciam em linfócitos T que, novamente carregados pelo sangue, vão ocupar áreas definidas nos outros órgãos linfáticos. No timo, os linfócitos T se diferenciam nas subpopulações das células **T *helper*, T supressora** e **T citotóxica**. Em outros locais se podem formar as células **T da memória** (Fig. 14.2). Os linfócitos T *helper* estimulam a transformação dos linfócitos B em plasmócitos. Os linfócitos T supressores inibem as respostas humoral e celular e apressam o término da resposta imunitária. Linfócitos T *helper* e T supressores são células reguladoras. Os linfócitos T citotóxicos agem diretamente sobre as células estranhas e as infectadas por vírus, graças a dois mecanismos. Um deles é a produção de proteínas chamadas **perforinas**, que abrem orifícios nas membranas plasmáticas provocando a lise das células. Pelo outro mecanismo, os **linfócitos T citotóxicos** induzem as células alvo a entrarem no processo de morte programada chamado **apoptose** (ver Cap. 3).

APLICAÇÃO MÉDICA

As células T *helper* são mortas pelo retrovírus HIV, que causa a **síndrome da imunodeficiência adquirida**, conhecida como AIDS. Esta síndrome paralisa o sistema imunitário dos pacientes, tornando-os muito suscetíveis ao ataque por microrganismos, mesmo os que, usualmente, não causam doenças em pessoas sadias.

Os linfócitos B e T não se distribuem de modo uniforme nos diversos órgãos linfáticos (Tabela 14.3), mas ocupam regiões definidas nesses órgãos, exceto no timo, que

só possui linfócitos T. Os linfócitos B e T não podem ser diferenciados morfologicamente nem no microscópio óptico nem no microscópio eletrônico. A diferenciação entre essas células, e também entre seus subtipos, torna-se possível porque elas apresentam proteínas integrais em suas membranas que são específicas e podem ser identificadas por técnicas imunocitoquímicas.

Quando estimuladas por antígenos, as células B e T proliferam, passando por diversos ciclos mitóticos, um processo chamado **expansão clonal**.

Além dos linfócitos T e B, existe também a **célula NK** (*Natural Killer*). O linfócito NK não apresenta na superfície nem os marcadores encontrados nas células B, nem os que caracterizam as células T. No sangue circulante, 10-15% dos linfócitos são do tipo NK. São chamados *natural killers* porque atacam células cancerosas e células infectadas por vírus, sem necessidade de estímulo prévio.

Células Apresentadoras de Antígenos

As células apresentadoras de antígenos ou **APCs** (*Antigen Presenting Cells*) são de distribuição geral, sendo encontradas na maioria dos órgãos. Derivam da medula óssea e constituem uma população heterogênea que inclui as células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans da epiderme e linfócitos B. Através do mecanismo denominado **processamento de antígenos**, essas células digerem parcialmente as proteínas, transformando-as em pequenos peptídios que são ligados às moléculas MHC. A expressão de MHC do tipo II caracteriza as APCs. O processamento do antígeno é essencial para a ativação dos linfócitos T, pois estas células não reconhecem as moléculas antigênicas nativas (não processadas). As células T só reconhecem antígenos quando associados a moléculas MHC II, enquanto as células B reconhecem as moléculas antigênicas (proteínas, pequenos peptídios, lipídios, polissacarídeos e moléculas menores) diretamente, sem necessidade de qualquer tratamento prévio.

As células apresentadoras de antígenos introduzem no citoplasma proteínas exógenas e digerem essas proteínas parcialmente nos endossomos e lisossomos. Os pequenos peptídios resultantes, com 10-30 aminoácidos, formam complexos com o MHC classe II. Proteínas derivadas de patógenos (vírus, certas bactérias e certos protozoários) que vivem no interior da célula infectada são digeridas por agregados multicatalíticos de proteases (proteossomos) até formarem peptídios com 8-11 aminoácidos, que são introduzidos nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso, onde se ligam às moléculas MHC I. Tanto os complexos com as moléculas MHC I, como os que se formam com MHC II, são transportados para a superfície celular, onde são "examinados" pelos linfócitos T. As células T CD4+ interagem com complexos de peptídios com MHC II, enquanto as células T CD8+ interagem com os peptídios ligados às moléculas de MHC I. As moléculas CD4 e CD8 localizadas na superfície de certos linfócitos T são utilizadas para identificar esses subtipos de linfócitos.

Células Dendríticas

As células dendríticas se originam de células precursoras provenientes da medula óssea (possivelmente dos monócitos). As células dendríticas são encontradas em muitos órgãos. Nos órgãos linfáticos são numerosas nos locais ricos em linfócitos T. As células dendríticas da pele receberam o nome de células de Langerhans. São consideradas células imunoestimuladoras, pois, além de apresentarem os antígenos às células T, elas são capazes de estimular células T que ainda não entraram em contato com qualquer antígeno (*naïve T cells*). Outras células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos por exemplo, aparentemente são incapazes de estimular células T *naïve*.

Células dendríticas imaturas são levadas pelo sangue para muitos órgãos não-linfáticos, onde se alojam. Essas células dendríticas imaturas se caracterizam por sua grande capacidade de capturar e processar antígenos, porém têm pequena capacidade para estimular células T. A inflamação induz a maturação das células dendríticas que, então, migram pelo sangue ou pela linfa, indo para os órgãos linfáticos periféricos, onde se localizam nas áreas ricas em células T. Nesse estágio, elas perdem a capacidade de capturar antígenos, mas se tornam muito eficientes na capacidade de ativar células T. Graças à sua migração, as células dendríticas podem apresentar aos linfócitos T, situados mais profundamente no organismo, antígenos que foram capturados na superfície do corpo. A capacidade das células dendríticas de serem atraídas para os locais de inflamação ou de penetração de antígenos, e de migrarem para os órgãos linfáticos, é uma função importante dessas células. Por exemplo, antígenos que penetrem na pele, uma ocorrência freqüente devido ao contato da pele com o meio externo, são captados por células de Langerhans e transportados, via vasos linfáticos, para o linfonodo satélite da região, onde se inicia uma resposta imune contra o antígeno. Em outros órgãos, células dendríticas podem captar antígenos e levá-los até o baço, pela circulação sanguínea.

Nos centros germinativos dos linfonodos, baço e outros órgãos linfáticos, existem as **células foliculares dendríticas**, que têm morfologia semelhante às verdadeiras células dendríticas, mas são funcionalmente diferentes. As células foliculares dendríticas **não derivam da medula óssea** e não são capazes de incorporar antígenos por endocitose, não participando do processamento de antígenos. Assim, elas não funcionam como células apresentadoras de antígenos. Todavia, as células foliculares dendríticas são eficientes na captação do complexo antígeno-anticorpo e de fatores do complemento, retendo antígenos em sua superfície por longos períodos de tempo, onde os antígenos são reconhecidos por linfócitos B.

Complexos de Histocompatibilidade

O sistema imunitário distingue as moléculas próprias do organismo das moléculas estranhas, por meio da presença na superfície celular do complexo **MHC** (*Major Histocompatibility Complex*), também conhecido como HLA (*Human Leukocyte Antigen*), porque foi descoberto nos leucócitos do sangue. De acordo com as moléculas que os constituem, distinguem-se duas classes de MHC: o **MHC I** está presente em todas as células, enquanto o **MHC II** é de distribuição mais restrita, sendo encontrado nas células apresentadoras de antígenos como os macrófagos, linfócitos B, células dendríticas e células de Langerhans da epiderme. As moléculas do MHC II constituem um sistema intracelular para colocar o complexo MHC II + peptídio na membrana das células apresentadoras de antígenos, onde eles são "inspecio-

Tabela 14.3 Sumário dos tipos de linfócitos e suas funções

Tipo	Principais Funções
Linfócito B	Apresenta receptores (IgM) na membrana. Quando ativado por antígeno específico prolifera por mitoses e se diferencia em plasmócitos que secretam grande quantidade de anticorpos
Linfócito B da memória	Célula B que é preparada para responder mais rapidamente, e com maior intensidade, a uma exposição subseqüente ao mesmo antígeno
Linfócito T citotóxico	Apresenta receptores TCR, que não são imunoglobulinas. Especializados para o reconhecimento de antígenos associados ao complexo MHC-I na superfície de outras células. Produzem perforinas e outras proteínas que matam células estranhas, células infectadas por vírus e algumas células cancerosas
Linfócito T *helper*	Apresenta receptores TCR. Modula outras células T e B, estimulando as atividades dessas células
Linfócito T supressor	Apresenta receptores TCR. Modula outras células T e B, diminuindo as atividades dessas células
Linfócito T da memória	Apresenta receptores TCR. Célula T preparada para responder mais rapidamente e com maior intensidade, diante de nova exposição ao mesmo antígeno
Linfócito NK	Não tem na superfície os receptores que caracterizam as células B e T. Ataca células infectadas por vírus e células cancerosas, sem prévia estimulação

TCR, receptor característico da célula T; MHC-I, *Major Histocompatibility Complex* da classe I; NK, *Natural Killer*.

nados" por linfócitos T. Os MHCs têm uma estrutura que é única para cada pessoa, e esse é o principal motivo pelo qual enxertos e transplantes de órgãos são rejeitados, exceto quando feitos entre gêmeos univitelinos (gêmeos idênticos), que possuem constituição molecular e MHCs idênticos.

As proteínas MHC I e MHC II, da mesma maneira que as outras proteínas integrais da membrana, são sintetizadas em polirribossomos e introduzidas nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso. Uma vez terminadas, as cadeias protéicas se projetam para dentro das cisternas do retículo, ficando seus grupamentos carboxila localizados na membrana do retículo e as extremidades NH_2 fazendo saliência dentro das cisternas (Fig. 14.7). Em seguida as moléculas das duas classes de MHC seguem vias diferentes, para atingir a superfície celular. As proteínas MHC I não passam pelo sistema dos endossomos e lisossomos, mas as proteínas MHC II seguem essa via, onde vão se encontrar com os antígenos processados, com os quais formam complexos (Fig. 14.7). As proteínas MHC I são colocadas em vesículas, separadas. Estas vesículas, com as proteínas MHC I, recebem polipeptídios processados nos proteossomos e em seguida se integram com a membrana celular, expondo na superfície os antígenos processados e ligados ao MHC I (Fig. 14.7).

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Os enxertos de tecidos e transplantes de órgãos podem ser: **autólogos**, quando o tecido ou órgão é transplantado para o mesmo indivíduo; **isólogos**, quando o transplante provém de um gêmeo idêntico; **homólogos**, quando realizados entre indivíduos diferentes, porém da mesma espécie; e **heterólogos**, quando realizados entre espécies diferentes.

Os transplantes autólogos e isólogos pegam com facilidade, desde que se estabeleça uma circulação sanguínea eficiente. Nesses casos não há rejeição, pois as células transplantadas são geneticamente semelhantes às do receptor e apresentam os mesmos MHCs em suas superfícies. O organismo reconhece as células transferidas como sendo iguais às suas (mesmos MHCs) e, portanto, não desenvolve uma resposta imunitária.

Mas os transplantes homólogos e heterólogos contêm células cujas membranas contêm MHC I que é estranho ao hospedeiro, sendo reconhecidas e tratadas como tais. A rejeição dos transplantes deve-se principalmente à atividade dos linfócitos NK (*Natural Killer*) e citotóxicos, que penetram o transplante e destroem suas células.

Citocinas na Resposta Imunitária

A alta complexidade da resposta imune é controlada por diversas moléculas, principalmente as **citocinas**, um grupo de peptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular (entre 8 e 80 kDa). As citocinas influenciam tanto a resposta humoral como a resposta celular (Fig. 14.9). Além disso, elas agem também sobre as células de outros sistemas que possuam receptores apropriados, participando da resposta inflamatória, da cicatrização das feridas, da hemocitopoese e de outros processos biológicos. A maioria das citocinas é produzida pelas células do sistema imunitário, como macrófagos e leucócitos, porém muitas são sintetizadas por outras células, como as células endoteliais e os fibroblastos. As citocinas que funcionam como mediadoras entre leucócitos (Tabela 14.4) são chamadas **interleucinas (IL)**. As que são produzidas pelos linfócitos são conhecidas como **linfocinas**, e as sintetizadas pelos monócitos e macrófagos são as

Fig. 14.7 **À esquerda**: seqüência dos eventos pelos quais passam os antígenos derivados de microrganismos que infectam as células (vírus, algumas bactérias e certos protozoários), mostrando o processamento desses antígenos, sua ligação com moléculas MHC-I nas vesículas pós-aparelho de Golgi e apresentação na superfície celular. (1) As proteínas derivadas dos parasitas que já estão dentro do citoplasma são digeridas nos proteossomos e transferidas para as cisternas do retículo endoplasmático rugoso, onde se combinam com moléculas MHC-I. (2) O complexo de moléculas MHC-I mais os fragmentos das proteínas antigênicas é transferido para o aparelho de Golgi. (3) Vesículas que brotam do aparelho de Golgi levam o complexo para a superfície da célula, onde ele é apresentado aos linfócitos. **À direita**: etapas do processamento de antígenos introduzidos na célula por fagocitose, que são processados no sistema endossomos-lisossomos. Por esta via, os antígenos formam complexos com moléculas MHC-II. (1) No retículo endoplasmático rugoso tem lugar a síntese de moléculas MHC-II. (2) Essas moléculas são transferidas para o aparelho de Golgi, onde são empacotadas em vesículas. (3) As vesículas se fundem com lisossomos e os antígenos processados se ligam às moléculas MHC-II. (4) O complexo MHC-II mais antígeno é exposto na superfície celular, onde pode reagir com linfócitos T, ativando-os. (a) Endocitose de microrganismos produz fagossomos. (b) Enzimas transferidas do aparelho de Golgi para os lisossomos passam para o fagossomo, onde digerem parcialmente os antígenos. (c) Os fragmentos do antígeno passam para vesículas originadas no aparelho de Golgi.

Fig. 14.8 Representação esquemática dos dois tipos de moléculas MHC. A molécula MHC-I tem apenas um segmento intramembranoso.

monocinas. Quimiotaxinas são as citocinas que atraem leucócitos para as regiões de inflamação.

Os **intérferons** são citocinas glicoprotéicas produzidas por qualquer célula que seja invadida por vírus. Os intérferons agem sobre receptores na superfície dos macrófagos, fibroblastos e linfócitos, induzindo essas células a produzirem moléculas que inibem a multiplicação dos vírus.

Essas moléculas sinalizadoras regulam não apenas as atividades do sistema imunitário, mas também a resposta inflamatória, a cicatrização das feridas, a hemocitopoese e diversos outros processos biológicos.

As citocinas podem atuar sobre as células que as produziram — secreção autócrina; sobre células localizadas a curta distância — secreção parácrina; ou sobre células distantes — secreção endócrina (Fig. 14.9).

Efeitos das Citocinas sobre Células do Sistema Imunitário

Efeito autócrino

Efeito parácrino

NK

TL

Macrófago

Célula dendrítica

Fig. 14.9 Dois exemplos das funções das citocinas (autócrina e parácrina). As citocinas também atuam a distância (ação endócrina).

Tabela 14.4 Interleucinas*

	Origens	Exemplos de Funções
IL-1	Macrófagos, queratinócitos etc.	Pirógeno pró-inflamatório endógeno; ativação de fibroblastos, granulócitos e osteoclastos; torna os linfócitos T sensíveis a sinais moleculares
IL-2	Linfócitos T	Proliferação dos linfócitos T, B e NK (*natural killers*)
IL-3	Linfócitos T	Proliferação de células hemocitopoéticas jovens (multi-CSF)
IL-4	Linfócitos T, mastócitos	Controla o isotipo do linfócito B, mudando para IgG e IgE
IL-5	Linfócitos T, mastócitos e, possivelmente, linfócitos B	Proliferação e diferenciação dos eosinófilos, produção de IgA
IL-6	Macrófagos, linfócitos T, fibroblastos	Pró-inflamatório; diferenciação dos linfócitos B; crescimento dos timócitos
IL-7	Estroma da medula óssea	Diferenciação e maturação dos linfócitos B
IL-8	Queratinócitos, fibroblastos, monócitos	Quimiotaxia e ativação dos neutrófilos
IL-9	Linfócitos T	Proliferação dos linfócitos T, timócitos e mastócitos
IL-10	Linfócitos T, mastócitos e, possivelmente, linfócitos B	Inibição da síntese de citocinas em diversas células; proliferação dos mastócitos

*IL, interleucina; CSF, fator estimulante de colônia.

A citocina chamada **fator de necrose tumoral** (Fig. 14.10) exerce múltiplas atividades locais e gerais. Este fator estimula a expressão de moléculas de aderência entre as células, a secreção de outras citocinas pelos macrófagos e a apoptose das células alvo. Além disso, tem efeitos sistêmicos, como o aparecimento de febre.

O Sistema do Complemento

O complemento é constituído por aproximadamente 20 proteínas produzidas principalmente no fígado, cada uma designada pela letra C seguida de um número. Esse nome é devido ao fato de que o sistema "complementa" alguns processos imunitários (Fig. 14.11).

O sistema do complemento pode ser ativado por dois mecanismos que modificam a estrutura de um componente inicial, desencadeando um processo que se propaga aos outros componentes do sistema (Fig. 14.12).

A ativação do complemento faz com que sejam adicionadas à superfície da bactéria invasora moléculas para as quais os macrófagos têm receptores, o que facilita a fagocitose (Fig. 14.12). O complemento também produz um complexo que danifica a membrana das bactérias (Fig. 14.12).

Fig. 14.10 Funções de duas citocinas, fatores de necrose tumoral (TNF) produzidos pelos macrófagos e pelos linfócitos T *helper*.

TIMO

O timo é um órgão linfoepitelial situado no mediastino, atrás do esterno e na altura dos grandes vasos do coração. Possui dois **lobos**, envoltos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso. A cápsula origina septos, que dividem o parênquima em **lóbulos** (Fig. 14.13) contínuos uns com os outros.

Ao contrário dos outros órgãos linfáticos, o timo não apresenta nódulos. Cada lóbulo é formado de uma parte periférica, denominada **zona cortical**, que envolve a parte central, mais clara, a **zona medular** (Fig. 14.13). A zona cortical cora-se mais fortemente pela hematoxilina, por possuir maior concentração de linfócitos (Fig. 14.13). Na medula encontram-se os **corpúsculos de Hassall** (Fig. 14.14), característicos do timo e constituídos por células reticulares epiteliais achatadas, em arranjo concêntrico.

Enquanto os outros órgãos linfóides são de origem exclusivamente mesodérmica, o timo tem origem embriológica dupla. Seus linfócitos formam-se a partir de células mesenquimatosas, que invadem um esboço epitelial derivado do endoderma da terceira e da quarta bolsa faríngea.

A cortical e a medular possuem os mesmos tipos celulares, porém em proporções diferentes. As células mais abundantes no timo são os linfócitos T, em diversos estágios de maturação, e as **células reticulares epiteliais** (Figs. 14.15 a 14.17). Além dos linfócitos T e das células reticula-

Fig. 14.11 Alguns dos mecanismos de inativação de antígenos, para proteger o organismo: (1) na aglutinação, os anticorpos se prendem aos antígenos, formando agregados e assim reduzindo a quantidade de antígenos livres; (2) opsonização, quando a ligação de anticorpos aos microrganismos facilita a fagocitose; (3) neutralização, que consiste na ligação de anticorpos aos microrganismos, bloqueando sua adesão às células (um evento necessário para a penetração do microrganismo nas células), e na inativação de toxinas; (4) citotoxicidade mediada por células, que consiste na ligação de anticorpos com antígenos da superfície de parasitas multicelulares e na ativação de células do sistema imunitário (macrófagos e eosinófilos), induzindo estas células a secretarem moléculas que atacam a superfície do parasita (geralmente um verme); (5) ativação do complemento, pela ligação de anticorpos à proteína inicial do sistema do complemento, iniciando a cascata de ativação desse sistema, o que causa a lise (ruptura da membrana) da célula. No exemplo, uma bactéria.

res epiteliais, o timo possui macrófagos, principalmente na cortical.

As células reticulares epiteliais, ao contrário das mesenquimatosas, não produzem fibras reticulares, de modo que o retículo existente no timo e em cujas malhas os linfócitos T proliferam e se diferenciam é formado exclusivamente por prolongamentos celulares unidos por desmossomos (Fig. 14.15).

As células reticulares epiteliais têm núcleos grandes, cromatina fina e citoplasma com numerosos prolongamentos que se ligam aos das células adjacentes, por desmossomos (Fig. 14.15). Podem apresentar grânulos semelhantes aos de secreção e feixes de filamentos intermediários constituídos de queratina (tonofibrilas), o que evidencia a origem epitelial dessas células (Fig. 14.15). Diversos estudos mostraram diferenças entre as células reticulares epiteliais do timo, mas não existe unanimidade quanto ao número de tipos, e alguns autores sugerem que os 4-6 tipos descritos podem ser variantes funcionais de um número mais reduzido.

As células reticulares epiteliais formam uma camada por dentro do tecido conjuntivo da cápsula e septos; formam o retículo da cortical e da medular, onde se multiplicam e diferenciam os linfócitos T; formam uma camada em torno dos vasos sanguíneos do parênquima tímico; e constituem os corpúsculos de Hassall, já mencionados, que são encontrados exclusivamente na medular do timo.

Os linfócitos se multiplicam intensamente na zona cortical, onde se acumulam por algum tempo. A maioria desses linfócitos morrem por apoptose e são rapidamente fagocitados pelos macrófagos, porém muitos migram para a medular e entram na corrente sanguínea atravessando a parede das vênulas. Esses linfócitos T são transportados pelo sangue para outros órgãos linfáticos, onde se estabelecem em locais específicos.

Os corpúsculos de Hassall (Fig. 14.14) têm diâmetro de 30 a 150 μm e são formados por células reticulares epiteliais, organizadas em camadas concêntricas unidas por numerosos desmossomos. Algumas dessas células, principalmente as mais centrais, podem degenerar e morrer, deixando restos celulares que se podem calcificar.

Vascularização e Barreira Hematotímica

As artérias penetram no timo pela cápsula, ramificam-se e aprofundam-se no órgão (Fig. 14.18), seguindo os septos conjuntivos, onde originam arteríolas que penetram no parênquima seguindo os limites entre a cortical e a medular. Estas arteríolas formam capilares que entram na cortical, ramificam-se e anastomosam-se e depois descrevem

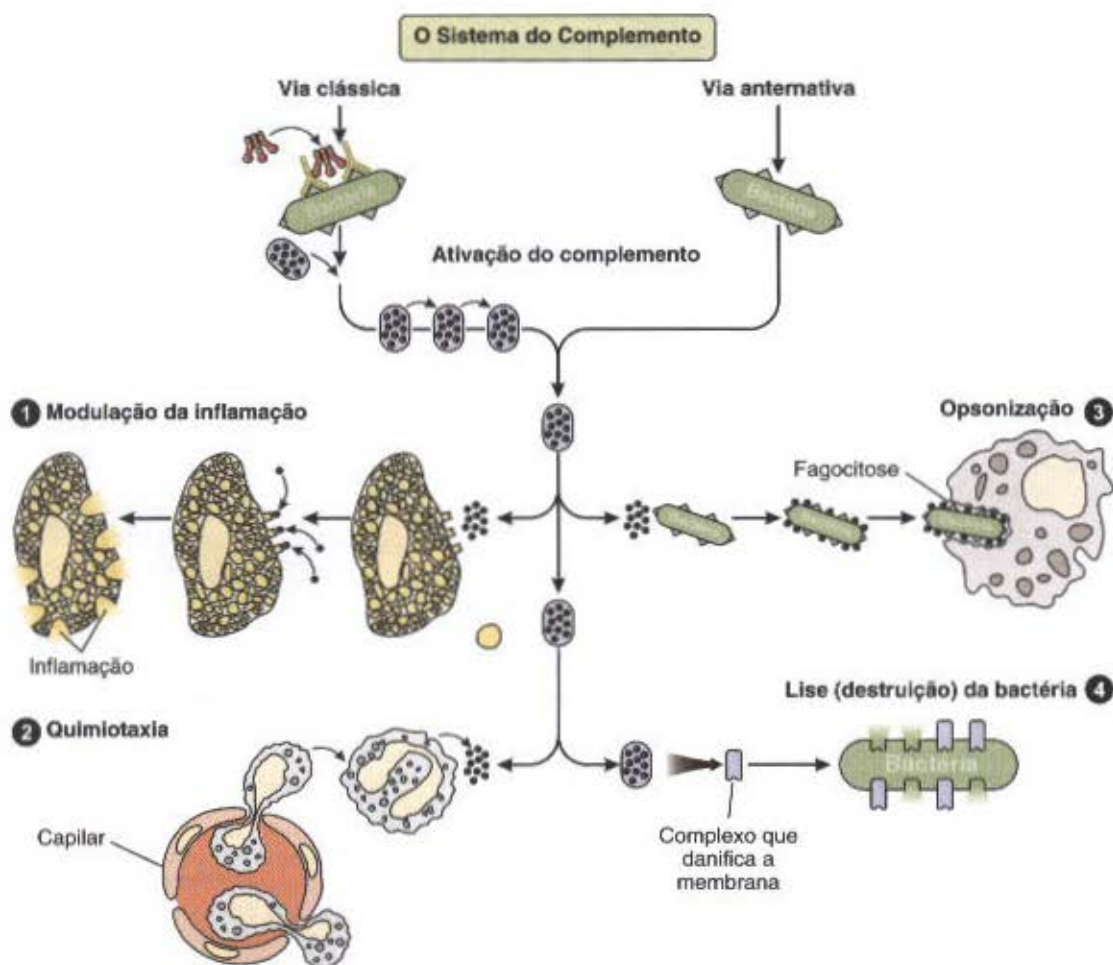



Fig. 14.12 As duas vias de ativação do complemento. Na via alternativa, os microrganismos agem diretamente sobre o component C3 iniciando a cascata. A ativação de C3 promove a eliminação dos grânulos dos mastócitos, liberando vários compostos que modu lam a inflamação. Pela atividade de C3, a bactéria sofre opsonização, tornando-se mais fácil de ser fagocitada pelos macrófagos. A ativação de C5 promove a atração de neutrófilos (leucócitos muito ativos na fagocitose de bactérias), pelo processo denominad quimiotaxia. A ativação dos componente C6 a C9 causa a ruptura (lise) das bactérias. A via alternativa é inata, pois ela é desencade ada pela simples presença de um microrganismo, sem participação de anticorpos. A via clássica de ativação do complemento é adap tativa, porque depende da ligação do microrganismo com um anticorpo. Da ativação de C3 em diante, as duas vias seguem o mes mo caminho. A ativação do complemento resulta em vários processos que matam bactérias e influem na inflamação. Os process principais são: (1) modulação da inflamação, pela secreção dos mastócitos; (2) atração dos neutrófilos (quimiotaxia) para o local d inflamação; (3) opsonização das bactérias; (4) ataque à membrana da bactéria (lise).

um arco, dirigindo-se para a medular, onde desembocam em vênulas. A medular recebe outros capilares diretamente das arteríolas do limite córtico-medular.

Os capilares do timo possuem endotélio sem poros e lâmina basal muito espessa. As células endoteliais possuem prolongamentos finos que perfuram a lâmina basal e podem entrar em contato com as células reticulares epiteliais. Estas células envolvem externamente os capilares, contribuindo para a formação da **barreira hematotímica**, cujos outros componentes são os seguintes: o pericito dos capilares, a lâmina basal do endotélio, a lâmina basal das células reticulares e as células endoteliais não-fenestradas da parede capilar. A barreira hematotímica, que só existe na zona cortical, dificulta a penetração, na camada cortical (onde se estão originando linfócitos T), dos antígenos contidos no sangue.

As vênulas da medular confluem para formar veias qu penetram nos septos conjuntivos e saem do timo pela cáp sula do órgão. Não existe barreira hematotímica na me dular.

O timo não possui vasos linfáticos aferentes e não cons titui um filtro para a linfa, como ocorre nos linfonodos Os poucos vasos linfáticos encontrados no timo são todo eferentes e localizam-se nas paredes dos vasos sanguíne os e no tecido conjuntivo dos septos e da cápsula do ór gão.

Histofisiologia

Em relação ao peso corporal, o timo atinge seu desenvol vimento máximo no feto a termo e no recém-nascido e cres ce até a puberdade, quando se inicia sua involução. N

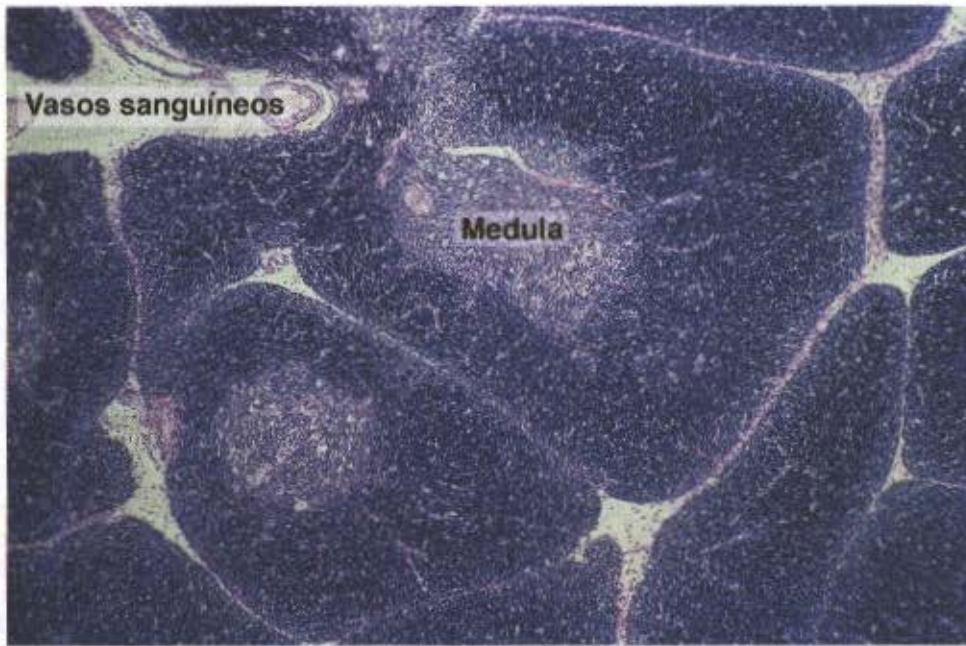



Fig. 14.13 Fotomicrografia de um corte de timo, mostrando os lóbulos. Em dois lóbulos podem ser vistas a zona medular, clara, e a zona cortical, escura. No canto superior esquerdo aparecem cortes de vaso sanguíneo e de tecido conjuntivo. Coloração pela pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

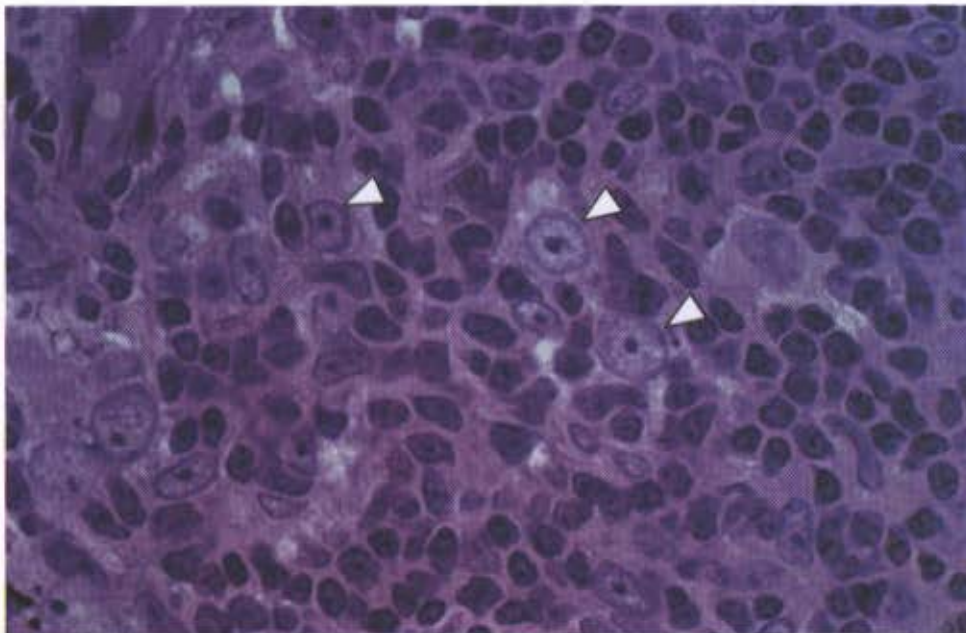



Fig. 14.14 Fotomicrografia do timo, mostrando uma parte da cortical, identificável por sua coloração mais escura (direita), e uma porção da medular, identificável por sua coloração mais clara e pela presença de um corpúsculo de Hassall (esquerda). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. As cabeças de setas apontam células reticulares epiteliais. Aumento médio.

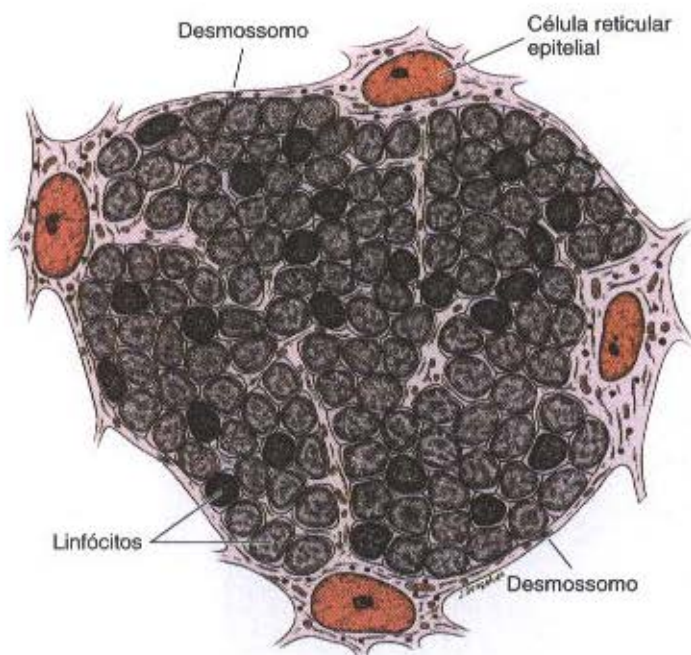



Fig. 14.15 Desenho da cortical do timo, baseado em micrografias eletrônicas, mostrando as relações entre as células reticulares epiteliais e os linfócitos. Os longos prolongamentos das células reticulares epiteliais se prendem por desmossomos e se estendem por entre os linfócitos.

recém-nascido pesa cerca de 12 a 15 g, chega a pesar 30 a 40 g na puberdade, e nas pessoas com idade em torno dos 60 anos pesa apenas 10-15 g.

A involução relacionada com a idade começa pela zona cortical, que pouco a pouco se torna mais delgada. As células reticulares epiteliais e os corpúsculos de Hassall são mais resistentes à involução do que os linfócitos. Note-se que o timo involui, mas não desaparece totalmente. Mesmo na idade muito avançada ele está presente, representado por células reticulares, corpúsculos de Hassall, alguns linfócitos e grande quantidade de tecido conjuntivo e adiposo (Fig. 14.19).

Células tronco migram continuamente da medula óssea, carregadas pelo sangue, e se alojam no timo, onde proliferam e se diferenciam em linfócitos T. O timo é um local de formação e de seleção de linfócitos T. Durante este processo, os linfócitos proliferam ativamente, passando por diversos ciclos mitóticos. No entanto, mais de 95% dos linfócitos formados são eliminados por apoptose. São eliminados os linfócitos que não reagem a antígenos e os que reagem a antígenos do próprio organismo (auto-antígenos). Quando persistem linfócitos T que reagem com auto-antígenos, eles causam as **doenças auto-imunes**.

Nos mamíferos, as principais áreas dos órgãos linfáticos que são **timo-dependentes** (ricas em linfócitos T) são a zona paracortical dos linfonodos, partes das placas de Peyer e as bainhas periarteriais da polpa branca do baço.

Após atravessarem a parede das vênulas pós-capilares e saírem do timo, pelo sangue, os linfócitos T vão se estabelecer em certas áreas de outros órgãos linfóides, denominados secundários ou periféricos. Essas áreas são, portanto, **timo-dependentes** e estão representadas principalmente pela zona paracortical dos linfonodos, pelas bainhas periarteriais da polpa branca do baço e pelo tecido linfóide frouxo situado entre os nódulos linfáticos das placas de Peyer e das tonsilas. O resto do tecido linfóide contém linfócitos B e é **timo-independente**.

Os linfócitos T constituem um *pool*, que compreende os linfócitos do timo, a maioria dos linfócitos do sangue e da linfa e os que fazem parte das áreas timo-dependentes.

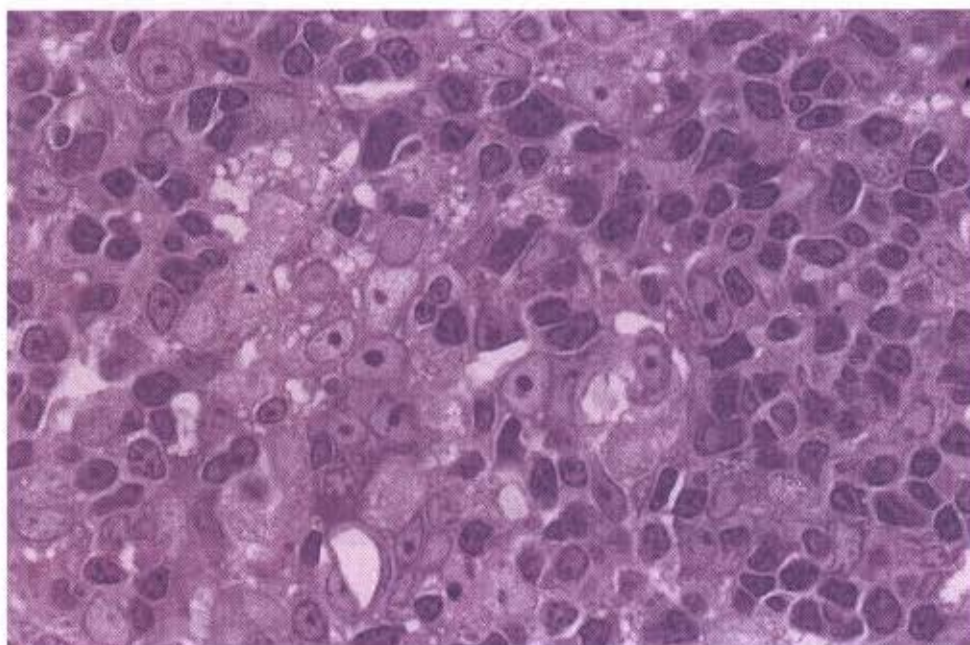
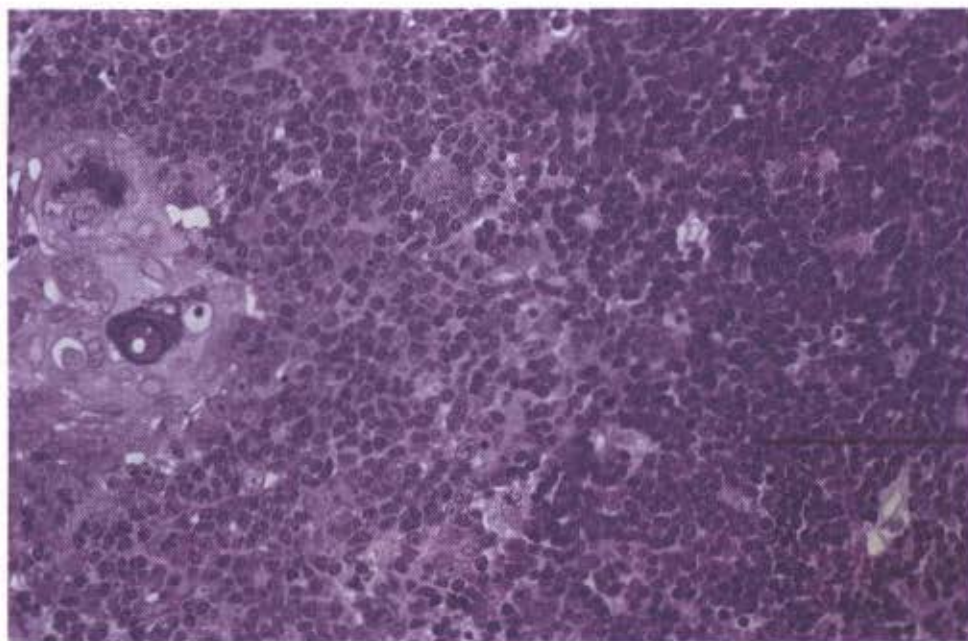



Fig. 14.16 Fotomicrografia da zona medular do timo. A coloração mais clara da medular é devida principalmente ao grande número de células reticulares epiteliais, com seus núcleos grandes e mal corados. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

ig. 14.17 Zona cortical do timo. As células reticulares epiteliais podem ser identificadas por seus núcleos claros. Os corpúsculos ntranucleares esféricos e bem corados são os nucléolos. Há nítida predominância de linfócitos, com seus núcleos corados em escu- o. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

O timo, provavelmente por suas células reticulares epi- eliais, produz vários fatores de crescimento protéicos que stimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos T, tuando localmente por secreção parácrina (ver Cap. 4). Dentre estes fatores estão a timosina alfa, timopoetina, ti- nulina e o fator tímico humoral.

O timo está sujeito à influência de vários hormônios. A injeção de certos córtico-esteróides da glândula adre- nal causa uma redução das mitoses, queda no número de linfócitos e, em conseqüência, uma atrofia acentuada da zona cortical do timo. O **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH), da parte anterior da hipófise, tem efeito seme-

ig. 14.18 Cortical do timo. A fotomicrografia mostra tecido conjuntivo que é uma extensão da cápsula do órgão. No conjuntivo são síveis uma artéria e uma veia. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

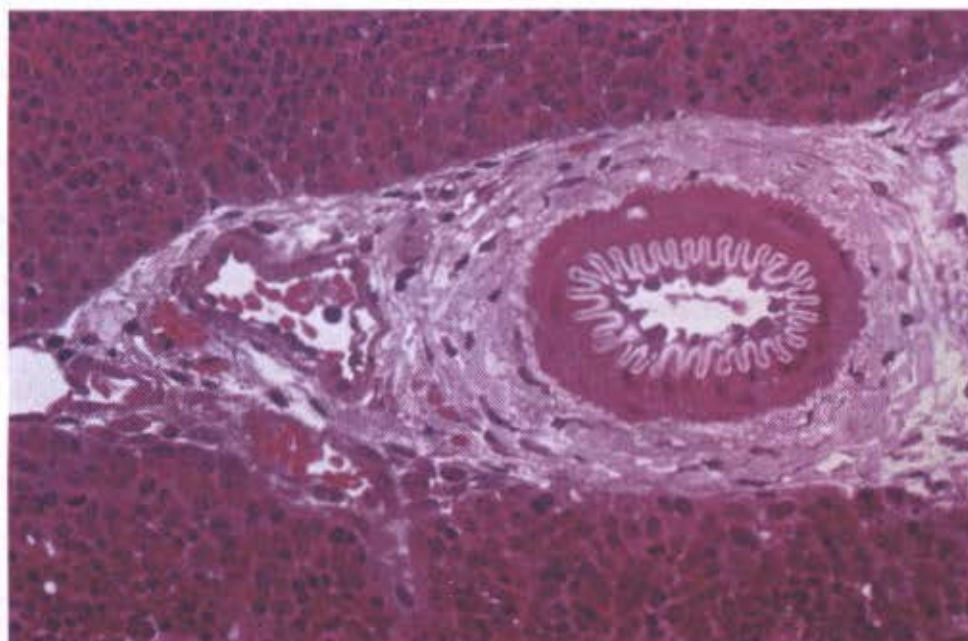
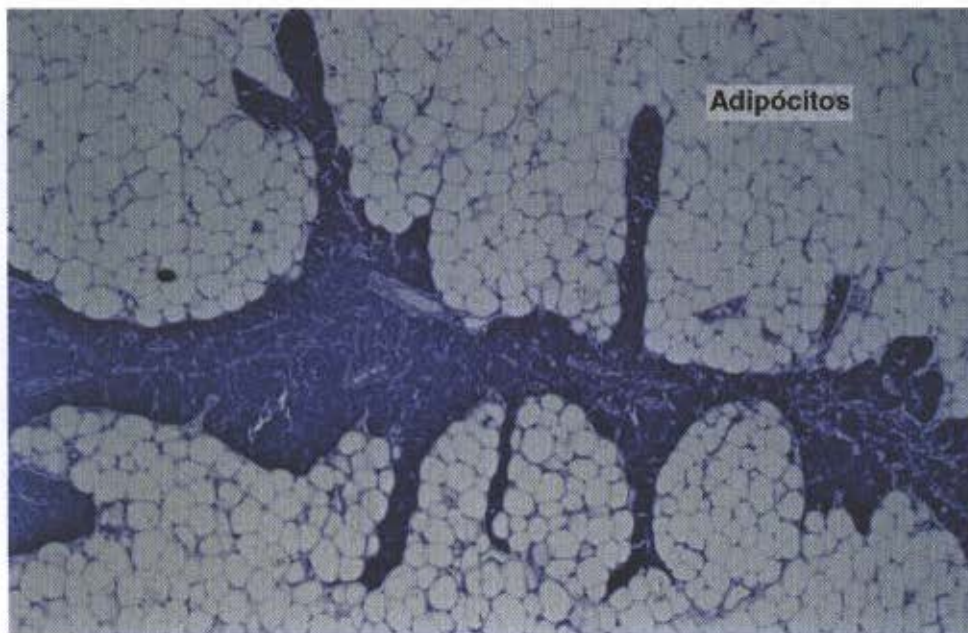



Fig. 14.19 Corte do timo de uma pessoa idosa. O parênquima foi quase inteiramente substituído por tecido adiposo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

lhante, pois estimula a secreção dos esteróides da adrenal. Os hormônios sexuais também aceleram a involução do timo, e a castração (experimentos em animais) tem efeito oposto.

LINFONODOS

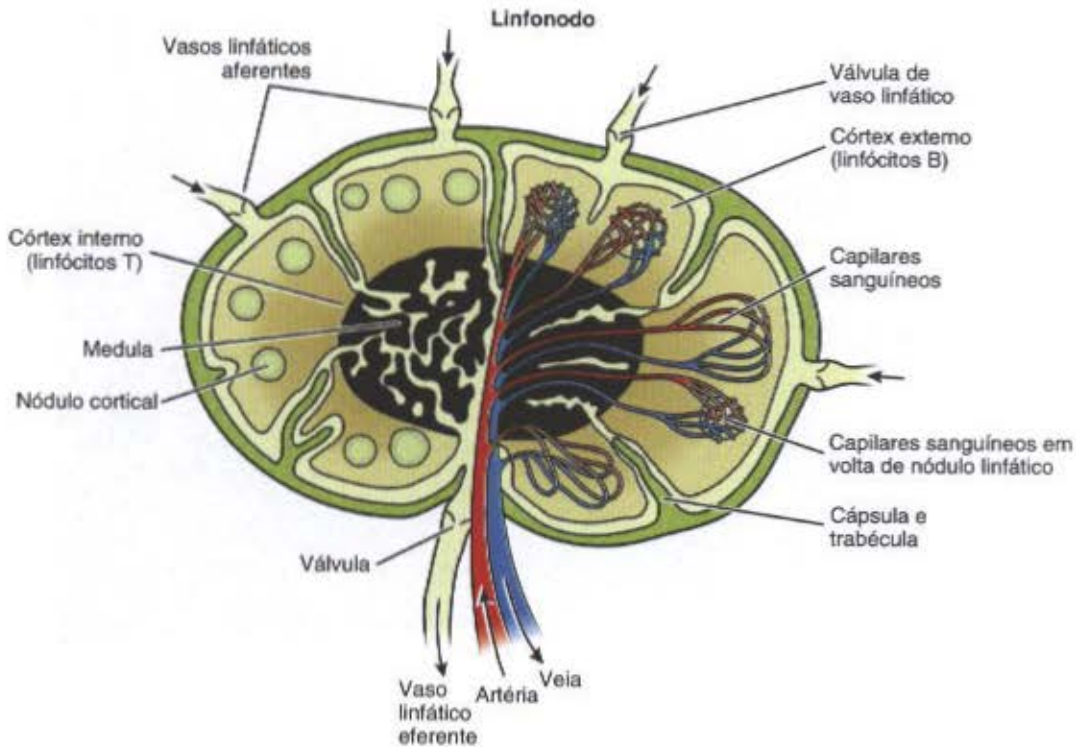
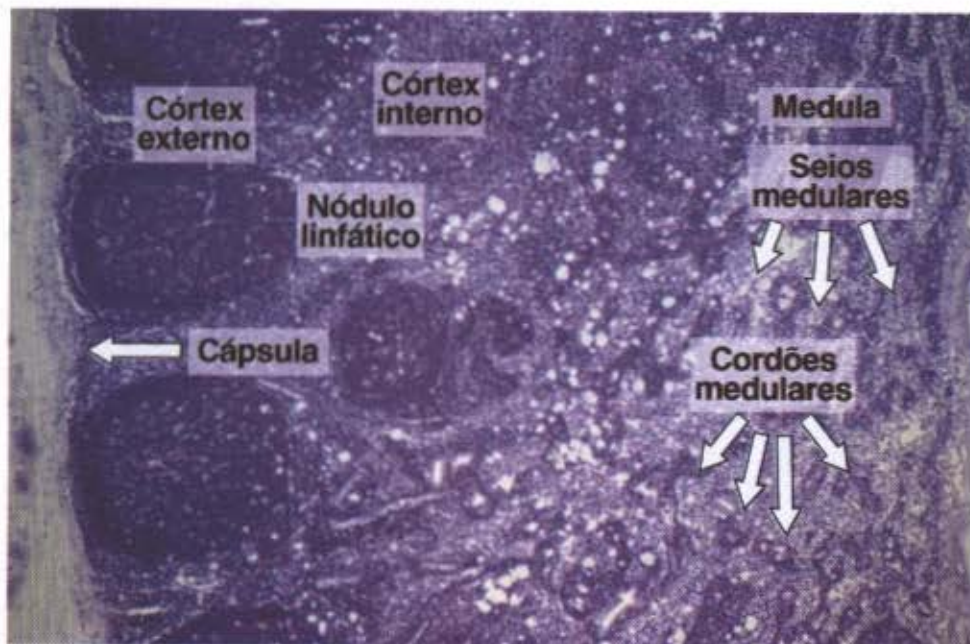
Os **linfonodos** ou **gânglios linfáticos** são órgãos encapsulados constituídos por tecido linfóide e que aparecem espalhados pelo corpo, sempre no trajeto de vasos linfáticos (Fig. 14.1). São encontrados na axila, virilha, ao longo dos grandes vasos do pescoço e, em grande quantidade, no tórax e no abdome, especialmente no mesentério. Os linfonodos em geral têm a forma de rim e apresentam um lado convexo e o outro com reentrância, o **hilo**, pelo qual penetram as artérias nutridoras e saem as veias (Fig. 14.20). O tamanho dos linfonodos é muito variável; os menores têm 1 mm de comprimento, porém os maiores chegam a 1-2 cm. Como acontece no tecido linfático em geral, o parênquima do órgão é sustentado por um arcabouço de células reticulares e fibras reticulares, sintetizadas por essas células.

A circulação da linfa nos linfonodos é unidirecional. Ela atravessa os linfonodos penetrando pelos vasos linfáticos que desembocam na borda convexa do órgão (**vasos aferentes**) e saindo pelos linfáticos do hilo (**vasos eferentes**).

A cápsula de tecido conjuntivo denso que envolve os linfonodos envia trabéculas para o seu interior, dividindo o parênquima em compartimentos incompletos.

O parênquima do linfonodo apresenta a **região cortical**, que se localiza abaixo da cápsula (Fig. 14.21), ausente apenas no hilo, e a **região medular**, que ocupa o centro do órgão e o seu hilo. Entre essas duas regiões encontra-se a **cortical profunda** ou **região paracortical**.

A **região cortical superficial** é constituída por tecido linfóide frouxo, que forma os **seios subcapsulares** (Fig. 14.22) e **peritrabeculares**, e por **nódulos** ou **folículos linfáticos** (condensações esféricas de linfócitos). Os nódulos linfáticos (Fig. 14.23) podem apresentar áreas centrais claras, os **centros germinativos**, contendo imunócitos (Fig. 14.24). As células predominantes na cortical superficial são os linfócitos B, ocorrendo também alguns plasmócitos, macrófagos, células reticulares e células foliculares dendríticas. As células foliculares dendríticas não são células apresentadoras de antígenos (não processam antígenos), como já foi explicado neste capítulo, mas retêm antígenos em sua superfície, onde eles podem ser "examinados" pelos linfócitos B. Os seios dos linfonodos são espaços irregulares delimitados de modo incompleto por células endoteliais, células reticulares com fibras reticulares, e macrófagos. Os seios têm um aspecto de esponja (Fig. 14.22) e recebem a linfa trazida pelos vasos aferentes, encaminhando-a na direção da medular. O espaço irregular dos seios dos linfonodos são penetrados por prolongamentos das células reticulares e dos macrófagos. A **região cortical profunda** ou **paracortical** não apresenta nódulos linfáticos e nela predominam os linfócitos T, ao lado de células reticulares, e alguns plasmócitos e macrófagos.

A **região medular** é constituída pelos **cordões medulares** (Fig. 14.25), formados principalmente por linfócitos B, mas contendo também fibras e células reticulares (Figs. 14.26 e 14.27) e macrófagos. Os plasmócitos, geralmente, são mais numerosos na medular do que na cortical. Separando os cordões medulares, encontram-se os **seios medulares** (Fig. 14.26), histologicamente semelhantes aos outros seios dos linfonodos. Os seios medulares recebem a linfa que vem da cortical e comunicam-se com os vasos linfáticos eferentes, pelos quais a linfa sai do linfonodo.

ig. 14.20 Representação esquemática da circulação do sangue e da linfa no linfonodo. Observe que a linfa entra pelo lado convexo sai pelo lado côncavo, onde está localizado o hilo do órgão. O sangue entra e sai pelo hilo. A área mais escura, central, representa medular do linfonodo.

. 14.21 Corte de linfonodo mostrando a estrutura do córtex, com seus nódulos linfáticos e a estrutura da medula, onde podem ser stos os cordões e os seios medulares. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

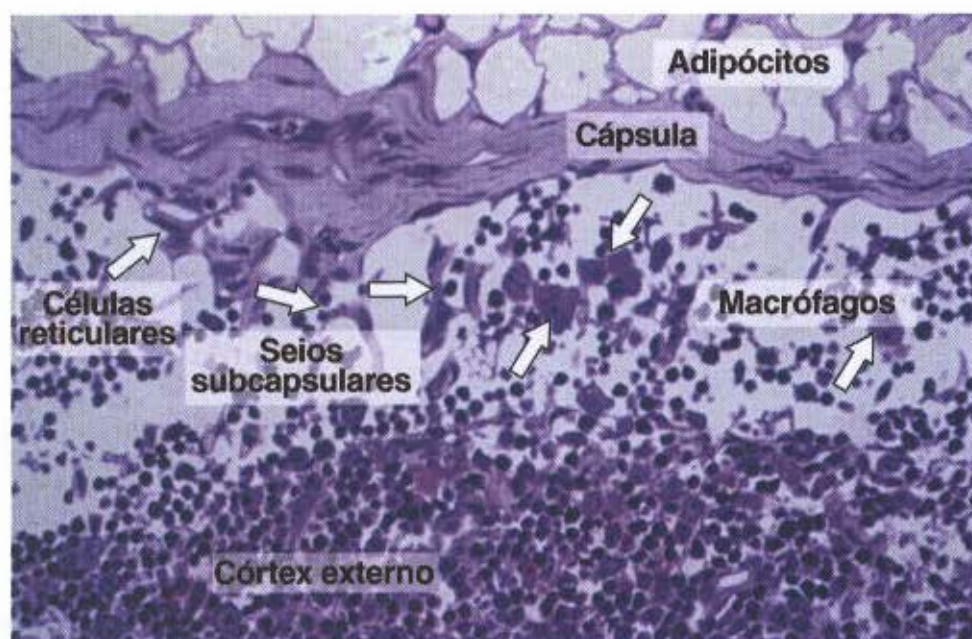



Fig. 14.22 Linfonodo. A fotomicrografia mostra a cápsula de tecido conjuntivo denso, os seios subcapsulares e uma pequena parte da parte mais externa da cortical. Por fora da cápsula existe pequena quantidade de tecido adiposo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

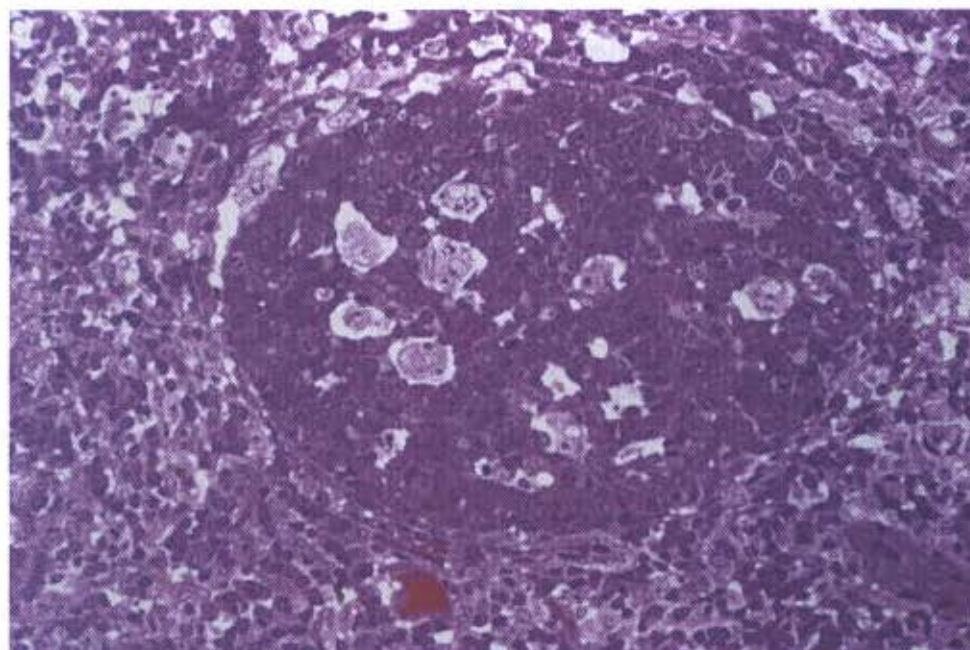
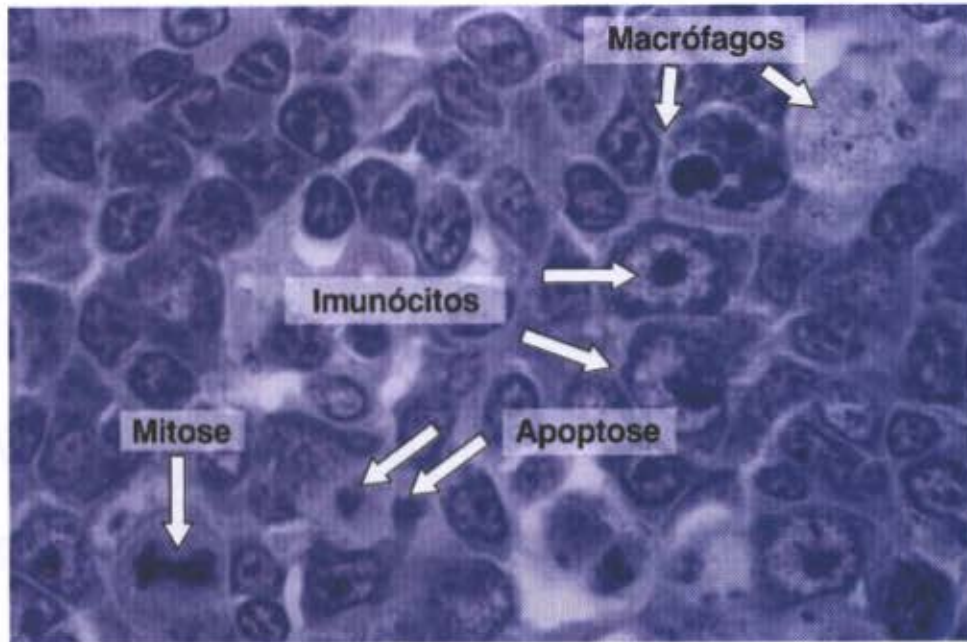
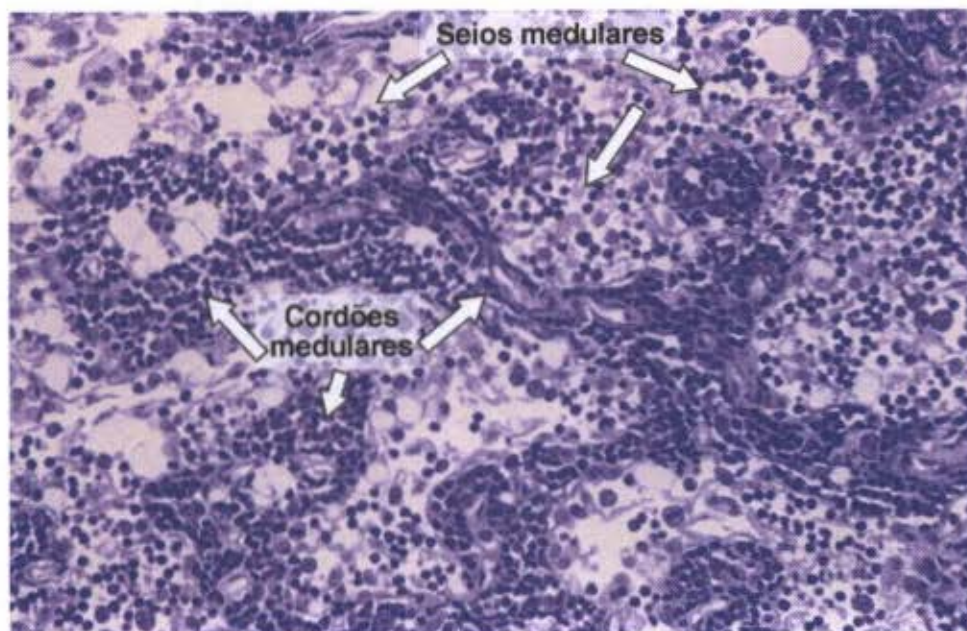



Fig. 14.23 Fotomicrografia de linfonodo. Notar um nódulo linfático que foi ativado pela injeção de um antígeno. As estruturas claras no nódulo são macrófagos circundados por numerosos linfócitos B. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

ig. 14.24 Fotomicrografia do córtex de um linfonodo estimulado pela injeção de um antígeno. Aparecem macrófagos, que captu-
am e processam antígenos e linfócitos B ativados, também denominados imunócitos. Os imunócitos são células grandes, com cito-
lasma basófilo e núcleos claros com nucléolos grandes e facilmente visíveis. Estas células estão em processo de multiplicação para
roduzir plasmócitos, células produtoras de anticorpos. Algumas células estão morrendo por apoptose. Pararrosanilina e
zul-de-toludina. Grande aumento.

g. 14.25 Medular de um linfonodo; os seios medulares ficam separados pelos cordões medulares. Pararrosanilina e azul-de-tolui-
na. Aumento médio.

Macrófago
Macrófago
Linfócitos
Célula reticular

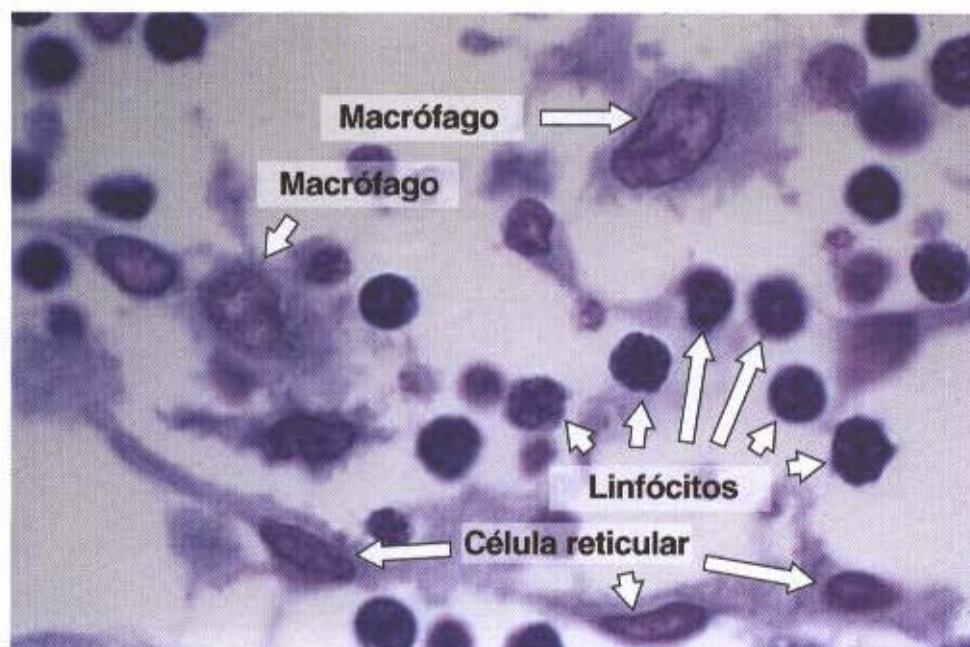



Fig. 14.26 Fotomicrografia de um seio medular de um linfonodo. As principais células são macrófagos, células reticulares e linfócitos. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

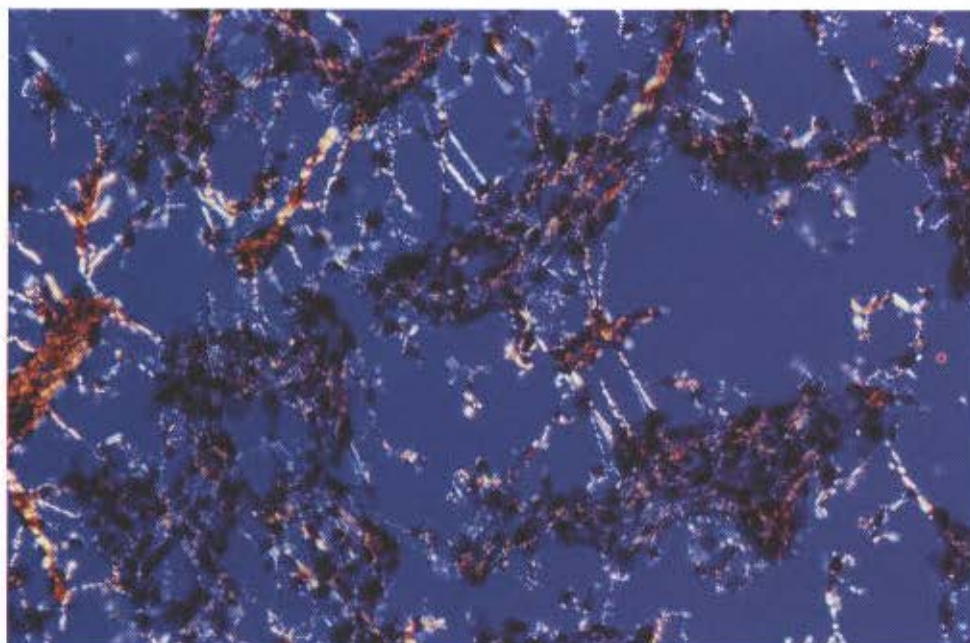



Fig. 14.27 Corte da região medular de um linfonodo corado pelo picro-sirius e fotografado com luz polarizada. As estruturas brilhantes e de forma alongada são fibras reticulares, constituídas por colágeno tipo III. Aumento médio.

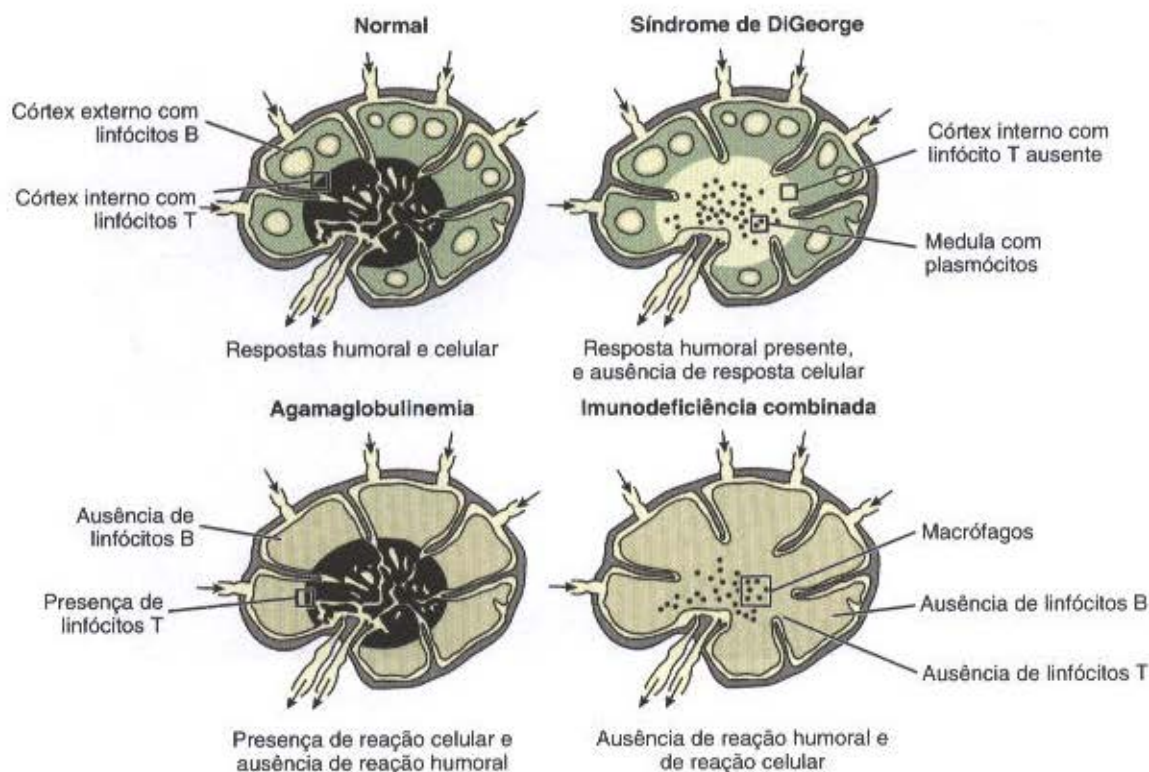



Fig. 14.28 Alterações morfológicas nos linfonodos, relacionadas com a deficiência de linfócitos B, T ou ambos. Redesenhado e reproduzido com permissão de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, Appleton & Lange, 1991.

APLICAÇÃO MÉDICA

Os papéis dos linfócitos B e T podem ser exemplificados nas imunodeficiências causadas por defeitos nas células B, T ou em ambas, como mostra a Fig. 14.28. Esta ilustração também mostra a correlação entre as condições patológicas e a distribuição celular nos linfonodos.

Histofisiologia

Os linfonodos são "filtros" da linfa, removendo partículas estranhas antes que a linfa retorne ao sistema circulatório sanguíneo. Como os linfonodos estão distribuídos por todo o organismo, a linfa atravessa pelo menos um linfonodo, antes de ser devolvida ao sangue.

APLICAÇÃO MÉDICA

Cada linfonodo recebe a linfa de uma determinada região do corpo, da qual ele é chamado **linfonodo satélite**. A linfa aferente cai nos seios subcapsulares, passa para os seios peritrabeculares, passa também pelos nódulos linfáticos, chega aos seios medulares e finalmente sai do órgão pelos vasos linfáticos eferentes. A arquitetura complexa dos seios linfáticos dos linfonodos diminui a velocidade do fluxo da linfa, facilitando a fagocitose e a digestão de moléculas estranhas pelos macrófagos. A linfa também se infiltra pelos cordões e nódulos linfáticos, por onde o fluxo é ainda mais lento. As válvulas presentes nos vasos linfáticos aferentes e eferentes asseguram o fluxo unidirecional de linfa, desde o lado côncavo do linfonodo até o seu lado convexo, ou hilo (Fig. 14.20).

A passagem da linfa pelo linfonodo remove, por fagocitose pelos macrófagos, cerca de 99% das moléculas, microrganismos e células estranhas. Infecções e estímulos antigênicos provocam a divisão mitótica de imunoblastos, responsáveis pelo aparecimento de áreas menos coradas no centro dos nódulos linfáticos, denominadas **centros germinativos**. Nos linfonodos não estimulados, os plasmócitos constituem apenas 1-3% da população celular, mas essa porcentagem aumenta muito nos linfonodos estimulados pelo processo infeccioso.

Recirculação dos Linfócitos

Os linfócitos deixam os linfonodos pelos vasos linfáticos eferentes, que confluem com outros vasos linfáticos até se formarem os grandes linfáticos que desembocam em veias. Pelo sangue, os linfócitos retornam aos linfonodos através das **vênulas de endotélio alto**, presentes na região paracortical. Essas vênulas são muito delgadas e seu endotélio é cubóide (Fig. 14.29). Os linfócitos possuem em suas membranas glicoproteínas para as quais há receptores nessas células endoteliais. Eles são retidos por ligações fracas com esses receptores e migram, por diapedese, passando por entre as células endoteliais. Após atravessarem as vênulas, os linfócitos caem no tecido linfático e finalmente saem do linfonodo pelo vaso linfático eferente. Graças a esse processo, os linfócitos recirculam

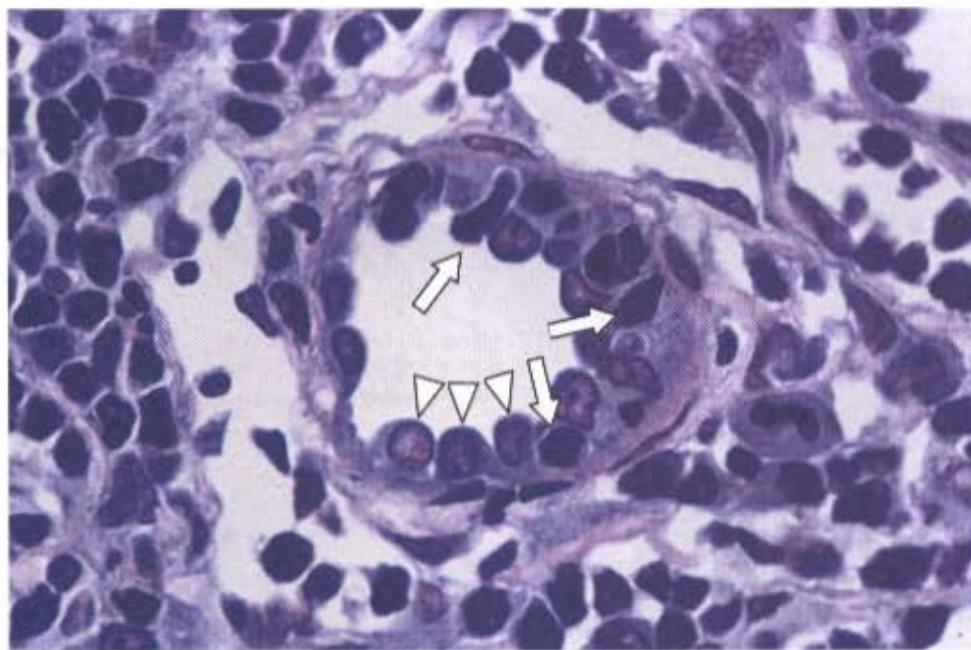



Fig. 14.29 Vênula de endotélio alto de um linfonodo. As cabeças de seta indicam as células endoteliais altas (cubóides). Diversos linfócitos estão atravessando a parede da vênula (setas). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

numerosas vezes pelo linfonodo, principalmente os linfócitos de vida longa.

Vênulas com endotélio cubóide também existem em outros órgãos linfáticos como apêndice, tonsilas e placas de Peyer, porém não existem no baço. Embora ocorra recirculação de linfócitos através de todas as vênulas de endotélio cubóide, o fenômeno é mais intenso nos linfonodos.

Pela recirculação, os linfócitos estimulados, por exemplo, no linfonodo satélite de um dedo infectado poderão informar outros órgãos linfáticos, contribuindo para que o organismo organize uma resposta imunitária mais eficiente contra a infecção. A recirculação dos linfócitos é um sistema de monitorização constante de todas as partes do corpo, que informa o sistema imunitário inteiro sobre a presença de antígenos localizados.

BAÇO

O **baço** é o maior acúmulo de tecido linfóide do organismo e, na espécie humana, o único órgão linfóide interposto na circulação sanguínea. Em virtude de sua riqueza em células fagocitárias e do contato íntimo entre o sangue e essas células, o baço representa um importante órgão de defesa contra microrganismos que penetram no sangue circulante e é também o principal órgão destruidor de eritrócitos desgastados pelo uso. Como os demais órgãos linfáticos, origina linfócitos que passam para o sangue circulante. Por sua localização na corrente sanguínea, o baço responde com rapidez aos antígenos que invadem o sangue, sendo um importante filtro fagocitário e imunológico para o sangue e grande produtor de anticorpos.

O baço possui uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso, a qual emite **trabéculas** que dividem o parênquima ou **polpa esplênica** em compartimentos incompletos (Fig. 14.30). A superfície medial do baço apresenta um **hilo**, ao nível do qual a cápsula mostra maior número de trabéculas, pelas quais penetram nervos e artérias. Saem pelo hilo as veias nascidas no parênquima e vasos linfáticos originados nas trabéculas, uma vez que, na espécie humana, a polpa esplênica não possui vasos linfáticos.

Na espécie humana, o tecido conjuntivo da cápsula e das trabéculas apresenta algumas fibras musculares lisas, pouco numerosas. Mas em certos mamíferos (gato, cão, cavalo), essas fibras são abundantes e sua contração provoca a expulsão do sangue acumulado no baço.

Observando-se a olho desarmado a superfície de corte do baço, a fresco ou fixado, observam-se em seu parênquima pontos esbranquiçados, que são nódulos linfáticos fazendo parte da **polpa branca**, que é descontínua. Entre os nódulos há um tecido vermelho-escuro, rico em sangue, a **polpa vermelha** (Figs. 14.30 e 14.31).

O exame microscópico, em pequeno aumento, mostra que a polpa vermelha é formada por estruturas alongadas, os **cordões esplênicos** ou **cordões de Billroth**, entre os quais se situam os **sinusóides** ou **seios esplênicos** (Figs. 14.34 e 14.35).

Toda a polpa esplênica é formada por tecido conjuntivo linfóide, contendo células e fibras reticulares, macrófagos, células apresentadoras de antígenos, células linfóides e algumas outras células em menor proporção.

Circulação Sanguínea

A artéria esplênica divide-se ao penetrar no hilo, dando ramos que seguem as trabéculas conjuntivas (artérias trabeculares). Ao deixarem as trabéculas para penetrarem no parênquima, as artérias são imediatamente envolvidas por uma bainha de linfócitos, chamada bainha linfática periarterial. Esses vasos são chamados de **artérias centrais**

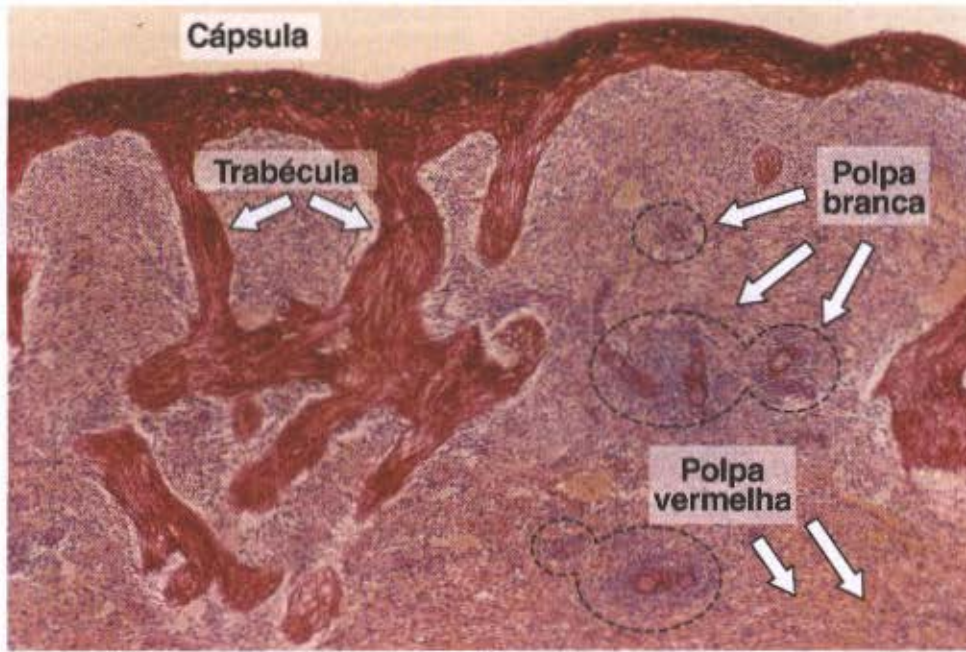



Fig. 14.30 Corte de baço onde se nota a cápsula, que envia trabéculas para o interior do órgão. A polpa branca, com suas arteríolas, está circundada por uma linha interrompida. A polpa vermelha ocupa a maior parte da fotografia. Coloração pelo picro-sirius. Pequeno aumento.

ou **artérias da polpa branca** (Figs. 14.31 e 14.32). Ao longo de seu trajeto a bainha linfocitária, que é parte da polpa branca, espessa-se diversas vezes, formando nódulos linfáticos, nos quais o vaso (agora uma arteríola) ocupa posição excêntrica (Figs. 14.31 e 14.32). Apesar disso, continua a ser chamado de artéria central. Durante seu trajeto na polpa branca, a arteríola dá numerosos ramos, que vão irrigar o tecido linfóide que a envolve.

Depois de deixar a polpa branca, as arteríolas se subdividem, formando as **arteríolas peniciladas**, com diâmetro externo de aproximadamente 25 μm. Só ocasionalmente as arteríolas peniciladas possuem músculo liso.

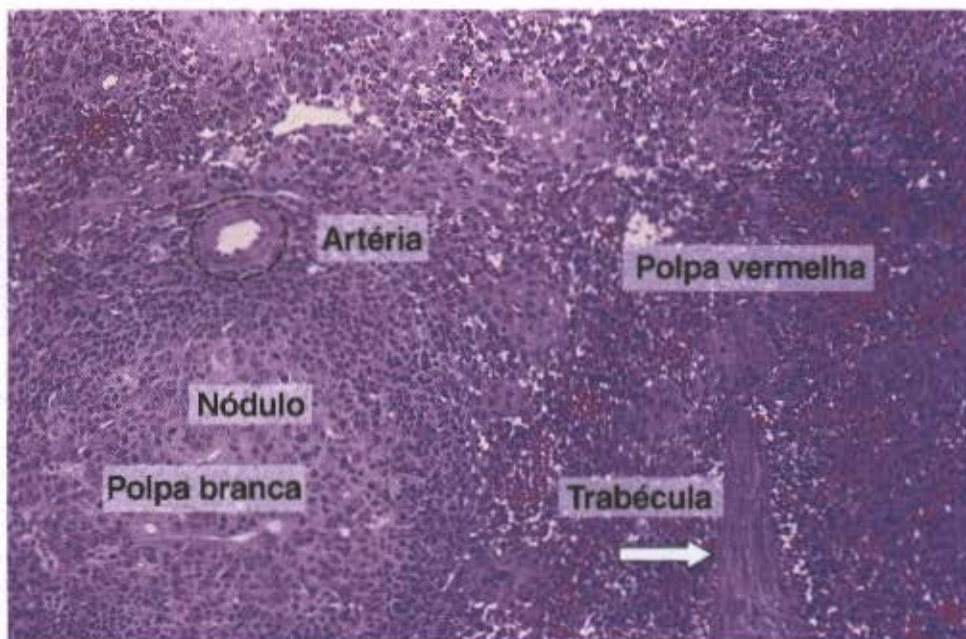



Fig. 14.31 Corte de baço. À esquerda, uma região de polpa branca, com seu nódulo e artéria. À direita se observa a polpa vermelha e um corte de trabécula (tecido conjuntivo). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

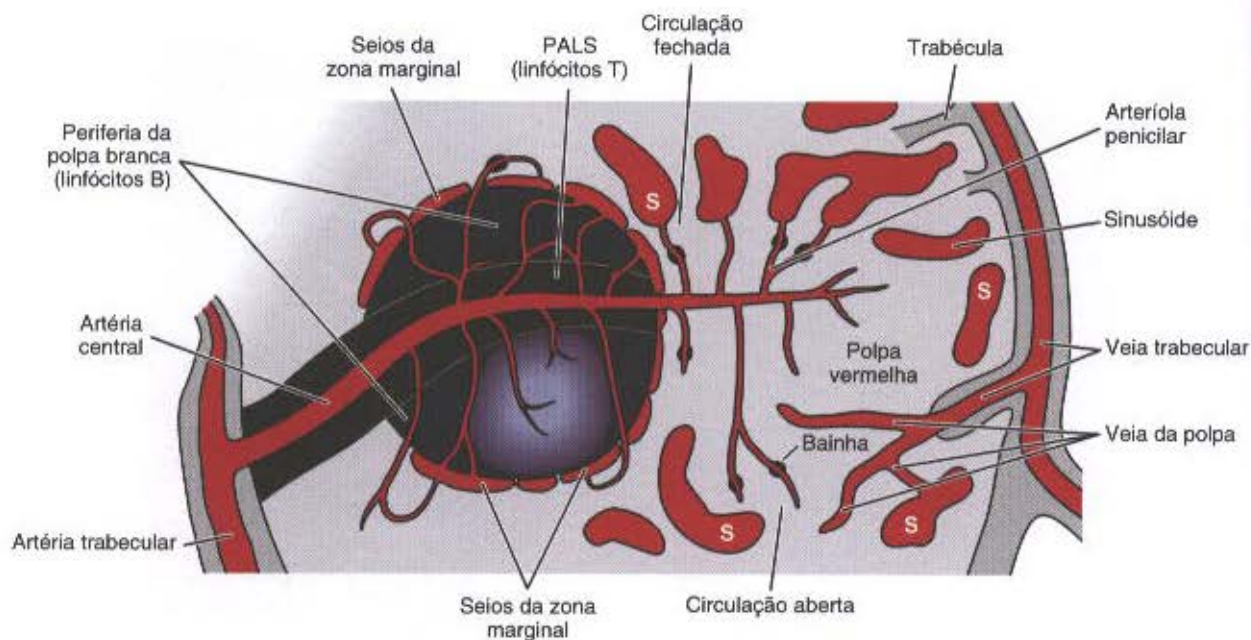



Fig. 14.32 Esquema da circulação sanguínea do baço. Estão representadas a circulação fechada e circulação aberta. S, sinusóide. PALS (*PeriArterial Limphatic Sheath*), bainha linfática periarterial. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Greep RO, Weiss L: *Histology*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1973.)

Elas são formadas por um endotélio que se apóia em espessa lâmina basal e uma delgada adventícia. Alguns ramos da arteríola penicilada apresentam, próximo à sua terminação, um espessamento, o **elipsóide** (Fig. 14.32), constituído por macrófagos, células reticulares e linfócitos.

Aos elipsóides seguem-se capilares arteriais que levam o sangue para os sinusóides (Fig. 13.32) ou seios da polpa vermelha, situados entre os cordões de Billroth. O modo exato como o sangue passa dos capilares arteriais da polpa vermelha para o interior dos sinusóides é assunto ainda não esclarecido. Segundo alguns, os capilares abrem-se diretamente nos sinusóides, enquanto outros afirmam que o sangue é lançado nos espaços intercelulares da polpa vermelha, sendo depois coletado pelos sinusóides (Fig. 14.33). No primeiro caso a circulação seria fechada, permanecendo o sangue sempre no interior dos vasos. No segundo caso a circulação seria aberta, e o sangue sairia dos vasos para depois voltar a eles (aos sinusóides). As evidências disponíveis atualmente favorecem a interpretação de que, na espécie humana, a circulação do baço é aberta.

Dos sinusóides o sangue passa para as veias da polpa vermelha, que se reúnem umas às outras e penetram nas trabéculas, formando as veias trabeculares (Fig. 14.32). Estas vão dar origem à veia esplênica, que sai pelo hilo do baço. As veias trabeculares não têm paredes próprias, isto é, suas paredes são formadas pelo tecido das trabéculas. Elas podem ser consideradas como canais escavados no conjuntivo trabecular e revestidos internamente por endotélio.

Polpa Branca

A polpa branca é constituída pelo tecido linfático que constitui as bainhas periarteriais e pelos nódulos linfáticos que

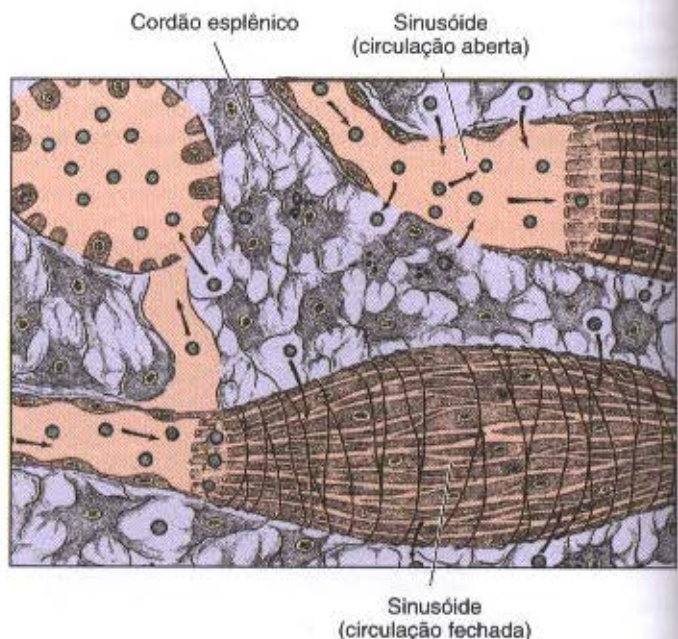



Fig. 14.33 Estrutura da polpa vermelha do baço, mostrando sinusóides e cordões esplênicos (de Billroth) com células reticulares e macrófagos (alguns macrófagos contêm material fagocitado). A disposição das fibras reticulares em relação às células também está representada. Nos cordões esplênicos essas fibras formam uma malha tridimensional e nos sinusóides estão dispostas perpendicularmente ao eixo maior das células endoteliais. Acima e à esquerda aparece um sinusóide em corte transversal. A figura mostra a circulação aberta e a circulação fechada. As setas indicam os trajetos do sangue e as opções de movimento dos corpúsculos sanguíneos.

se formam por espessamentos dessas bainhas (Figs. 14.31 e 14.32). No tecido linfático das bainhas periarteriais predominam os linfócitos T, mas nos nódulos existe predominância dos linfócitos B. Entre a polpa branca e a polpa vermelha existe uma zona mal delimitada, constituída pelos **seios marginais**. Nestes seios encontram-se linfócitos, macrófagos e células dendríticas (apresentadoras de antígenos) que retêm e processam antígenos trazidos pelo sangue. A zona marginal contém muitos antígenos trazidos pelo sangue e desempenha importante papel imunitário. Muitas arteríolas derivadas da artéria central drenam nos seios marginais e outras estendem-se além da polpa branca, mas fazem um trajeto curvo e retornam, indo desembocar também nos seios marginais. Assim, essa zona tem papel importante na "filtragem" do sangue e na iniciação da resposta imunitária.

Polpa Vermelha

A polpa vermelha (Figs. 14.34 e 14.35) é formada por **cordões esplênicos**, separados por sinusóides. Os cordões esplênicos, também chamados cordões de Billroth, são contínuos e de espessura variável, conforme o estado local de distensão dos sinusóides. São constituídos por uma rede frouxa de células reticulares e fibras reticulares (colágeno tipo III) que contêm outras células, como macrófagos, linfócitos B e T, plasmócitos, monócitos, leucócitos granulócitos, além de plaquetas e eritrócitos.

Os sinusóides esplênicos são revestidos por células endoteliais alongadas, com seu eixo maior paralelo ao sinusóide. Essa parede delgada e incompleta é envolvida por lâmina basal descontínua e por fibras reticulares que se dispõem principalmente em sentido transversal, como os aros de um barril. As fibras transversais e as que correm em diversas direções unem-se e formam uma rede em torno das células do sinusóide (Fig. 14.33), à qual se associam macrófagos.

Os espaços entre as células de revestimento dos sinusóides esplênicos (Fig. 14.33) medem 2-3 μm ou menos.

Histofisiologia

As funções mais conhecidas do baço são a formação de linfócitos, a destruição de eritrócitos (Fig. 14.36), a defesa do organismo contra invasores e o armazenamento de sangue.

A polpa branca do baço produz linfócitos, que migram para a polpa vermelha e atingem a luz dos sinusóides, incorporando-se ao sangue aí contido.

APLICAÇÃO MÉDICA

No feto, o baço produz também granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) e hemácias; porém essa atividade cessa no fim da fase fetal. Em certas condições patológicas (leucemias, por exemplo), o baço pode voltar a produzir granulócitos e hemácias, sofrendo um processo chamado de **metaplasia mielóide**. Metaplasia é a transformação patológica de um tipo de tecido em outro. Chama-se metaplasia mielóide ao aparecimento de tecido mielóide fora da medula óssea vermelha.

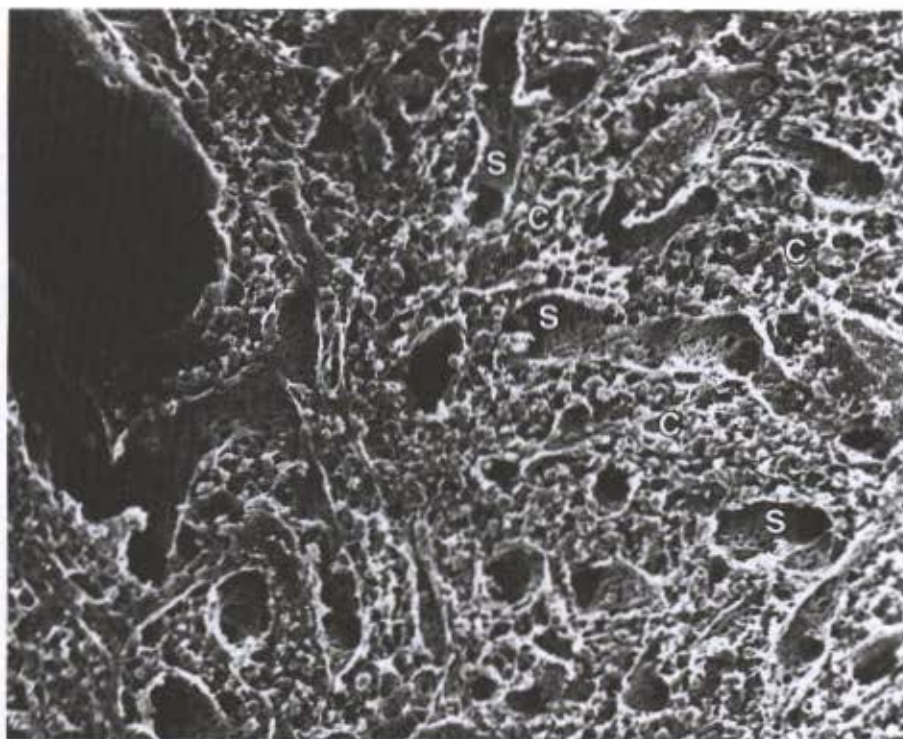



Fig. 14.34 Vista geral da polpa vermelha do baço, com o microscópio eletrônico de varredura. Observe os sinusóides (S) e os cordões da polpa vermelha (C). 360×. (Reproduzido com permissão de Myioshi M., Fujita T: *Arch. Histol. Jap.*, 33:225, 1971.)

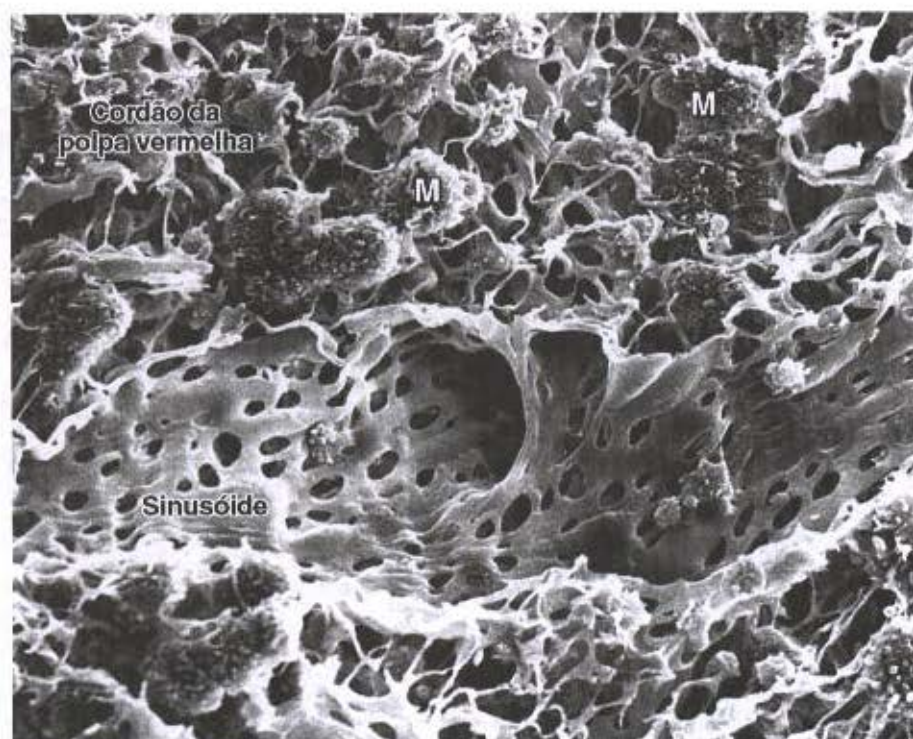



Fig. 14.35 Microscopia de varredura da polpa vermelha do baço, mostrando sinusóides, cordões esplênicos (de Billroth) e macrófagos (M). 1.600×. (Reproduzido com permissão de Miyoshi M., Fujita T.: *Arch. Histol. Jap.*, 33:225, 1971.)

DESTRUIÇÃO DE ERITRÓCITOS

Os glóbulos vermelhos do sangue têm uma vida média de 120 dias e, quando envelhecidos, são destruídos principalmente no baço. Esse fenômeno da remoção das hemácias em via de degeneração é denominado **hemocaterese** e ocorre também, embora com intensidade muito menor, na medula óssea. Há indicações de que a redução da flexibilidade das hemácias e modificações de sua membrana são os sinais para a destruição das hemácias envelhecidas.

Os macrófagos dos cordões esplênicos fagocitam hemácias inteiras e pedaços das hemácias que freqüentemente se fragmentam no espaço extracelular (Fig. 14.36).

As hemácias fagocitadas são digeridas pelos lisossomos dos macrófagos e a hemoglobina é desdobrada em diversos fragmentos, dando origem a um pigmento sem ferro, a **bilirrubina**. Esta é devolvida ao sangue, captada pelas células hepáticas e por estas excretada como um dos constituintes da bile. Outro produto do desdobramento da hemoglobina é a proteína globina, que é digerida ao estado de aminoácidos, que são reaproveitados.

O ferro formado pelo desdobramento da hemoglobina pode ser imediatamente armazenado nos macrófagos, sob a forma de **ferritina**, ou passar para o sangue, onde se combinará com a **transferrina**, proteína plasmática transportadora de ferro. O complexo ferro-transferrina será captado por endocitose pelas células que possuem em suas membranas receptores para transferrina, como os eritroblastos, e reutilizado para a síntese de hemoglobina.

Após a remoção cirúrgica do baço (esplenectomia) aparecem hemácias deformadas nos esfregaços de sangue e aumenta a concentração de plaquetas no sangue, uma indicação de que o baço, além de destruir hemácias, também elimina plaquetas.

DEFESA CONTRA INVASORES

Graças aos seus linfócitos T e B, macrófagos e células apresentadoras de antígenos, o baço é um importante órgão de defesa imunitária. Do mesmo modo que os linfonodos "filtram" a linfa, o baço atua como um "filtro" para o sangue. De todos os macrófagos do organismo, os do baço são os mais ativos na fagocitose de microrganismos e partículas inertes que penetram no sangue.

APLICAÇÃO MÉDICA

Apesar de exercer funções importantes, o baço pode ser removido sem grande prejuízo para a pessoa, porque outros órgãos suprem sua falta. Outros órgãos do sistema imunitário assumem as funções de defesa. A destruição de hemácias envelhecidas passa a ser feita principalmente na medula óssea vermelha e no fígado, órgãos que contêm muitos macrófagos.

TECIDO LINFÁTICO ASSOCIADO ÀS MUCOSAS (MALT)

Os tratos digestivo, respiratório e gênito-urinário estão sujeitos a invasões microbianas freqüentes, porque se abrem para o meio externo. Para proteger o organismo, existem acúmulos de linfócitos (nódulos linfáticos) associados a tecido linfático difuso localizados na mucosa e na

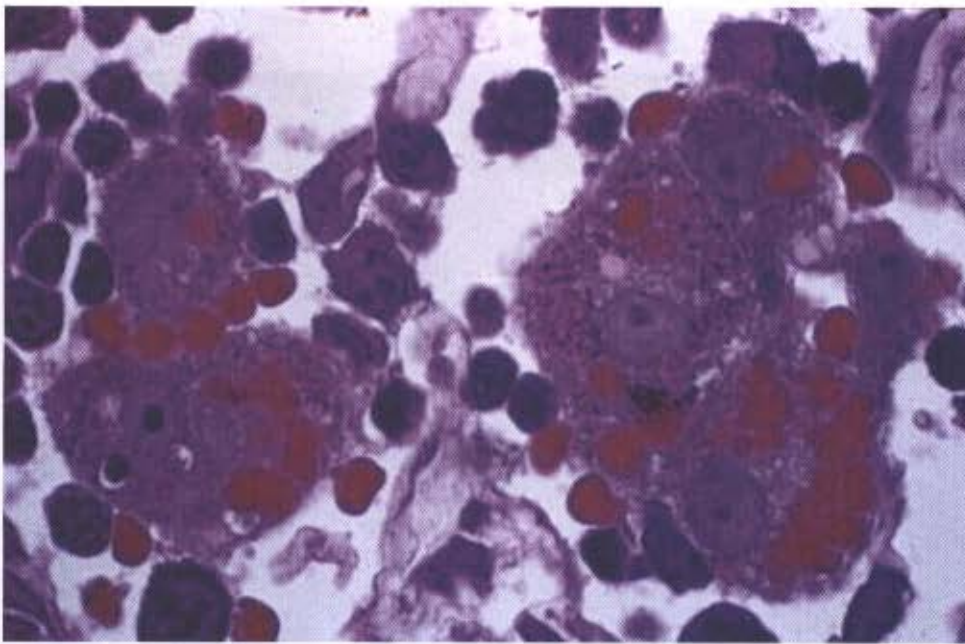



Fig. 14.36 Fotomicrografia de cinco macrófagos do baço, que fagocitaram hemácias. As hemácias, visíveis no citoplasma dos macrófagos, estão em diferentes estágios de digestão. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

submucosa desses tratos (Figs. 14.37 a 14.40) que, em alguns lugares, formam órgãos bem estruturados, como as tonsilas e as placas de Peyer do intestino delgado (íleo). O tecido linfático das mucosas é denominado de MALT (*Mucosa Associated Lymphatic Tissue*).

A pele também apresenta muitas células do sistema imunitário, como linfócitos, macrófagos e células de Langerhans. O tecido linfático das mucosas e da pele está em posição estratégica para proteger o organismo contra patógenos do meio ambiente.

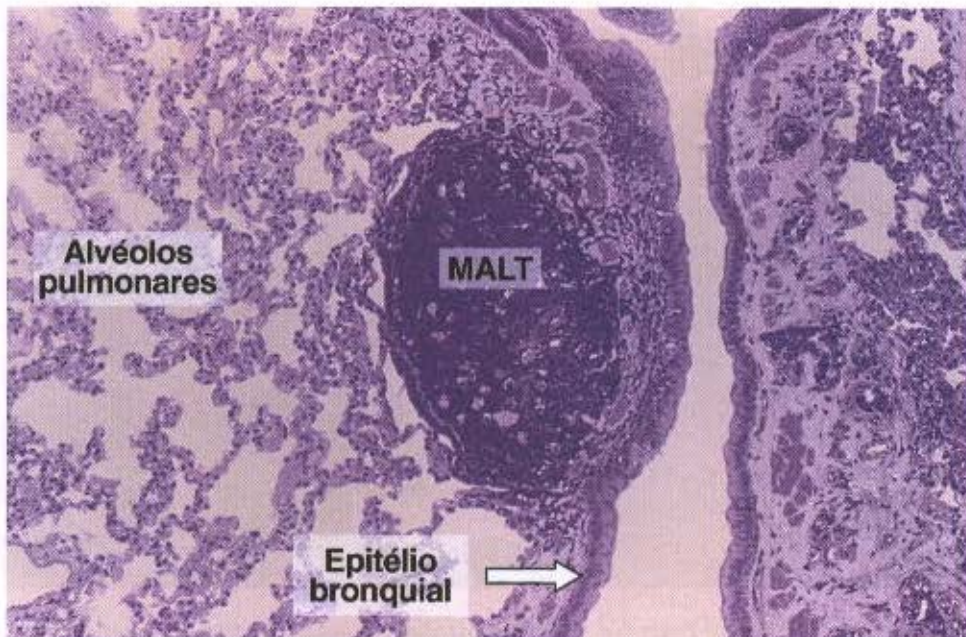



Fig. 14.37 Corte de pulmão, onde aparece um acúmulo de linfócitos no tecido conjuntivo da mucosa de um bronquíolo, um exemplo de tecido linfático associado às mucosas ou MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

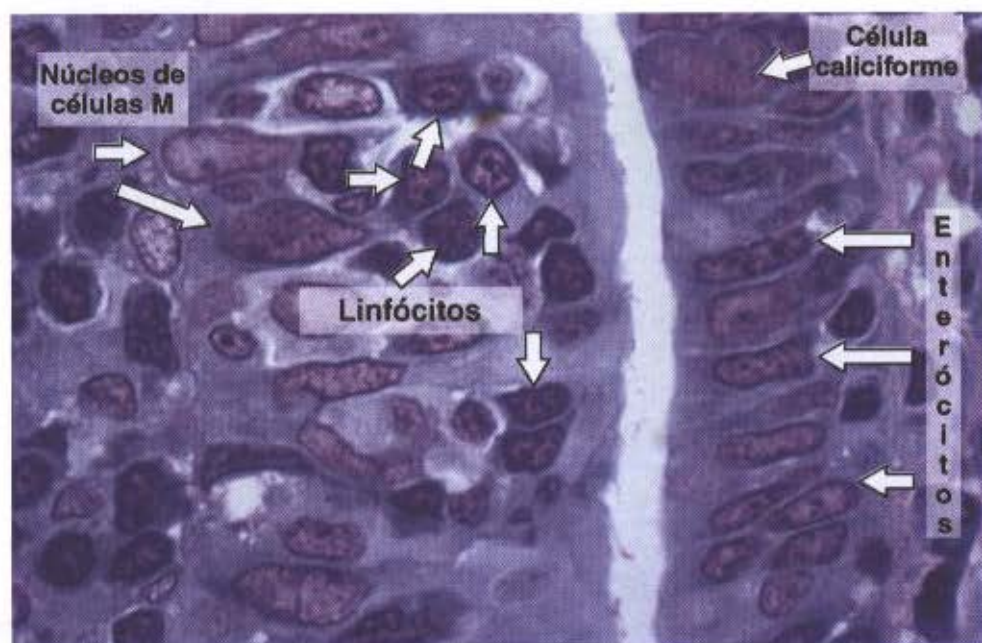



Fig. 14.38 Corte do intestino delgado (íleo) mostrando parte de uma placa de Peyer (exemplo de MALT). Da direita para a esquerda aparecem enterócitos (epitélio de revestimento) e célula caliciforme, uma fenda no centro da fotografia, que é a luz do intestino, o revestimento epitelial da placa de Peyer, constituído principalmente por células M e, finalmente, muitos linfócitos. Entre os linfócitos há núcleos grandes e claros pertencentes às células M. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

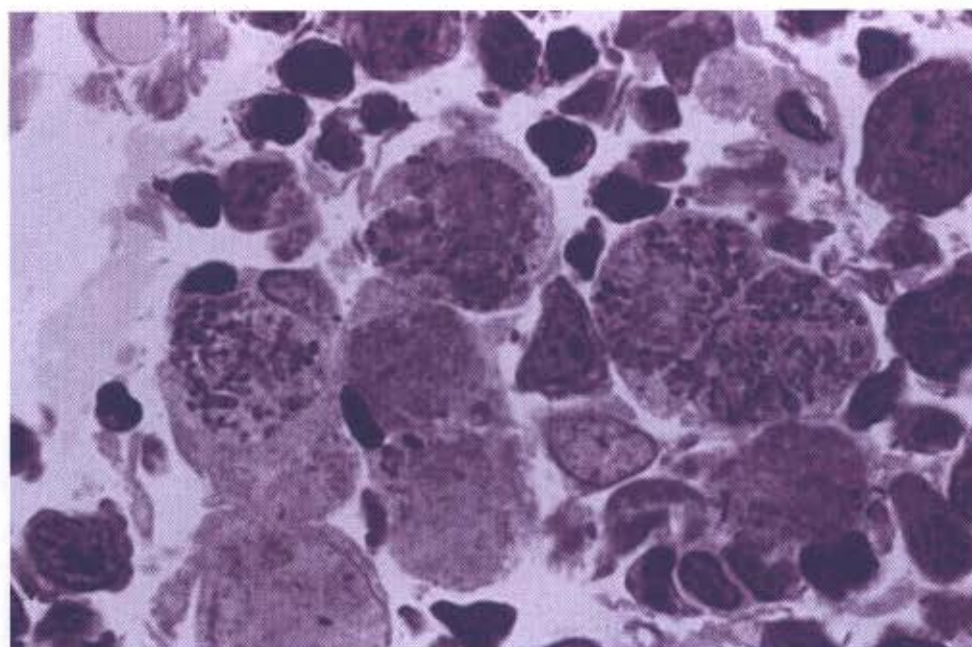
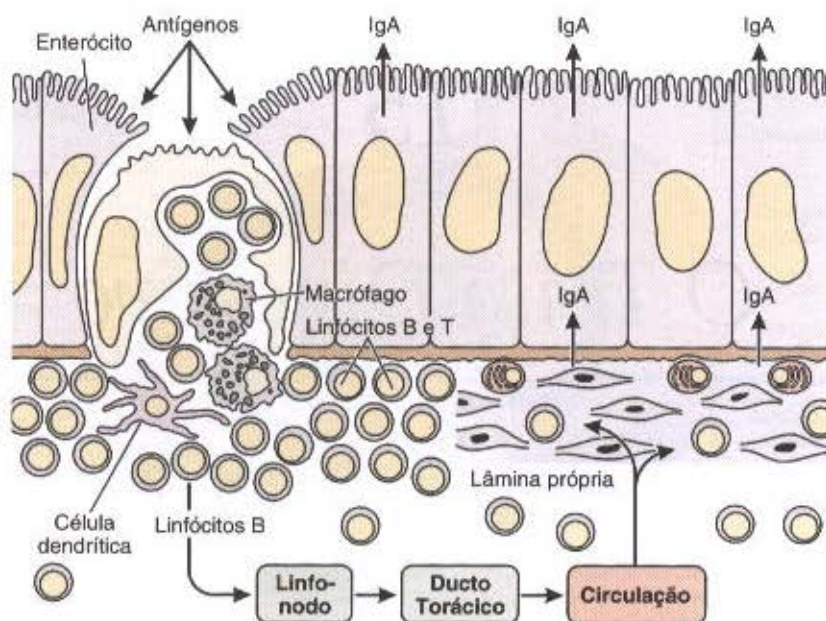



Fig. 14.39 Nódulo linfático de uma placa de Peyer com diversos macrófagos com bactérias fagocitadas. Em volta dos macrófagos existem linfócitos. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

g. 14.40 Atividade imunitária do intestino delgado. As células M das placas de Peyer capturam antígenos da luz intestinal e os ansferem para os linfócitos, macrófagos e células dendríticas adjacentes. Estes três tipos celulares são levados pela linfa e vão estimular linfócitos de outros locais, principalmente da própria mucosa do intestino. Os linfócitos B da mucosa originam plasmócitos rodutores de IgA (IgA secretora ou S-IgA). Os plasmócitos da mucosa do intestino produzem grande quantidade de anticorpos, evido à extensão dessa mucosa e sua proximidade com os antígenos introduzidos no trato digestivo com os alimentos.

ONSILAS

s **tonsilas** são órgãos constituídos por aglomerados de cido linfóide, incompletamente encapsulados, colocados baixo e em contato com o epitélio das porções iniciais do bo digestivo. De acordo com sua localização na boca e a faringe, distinguem-se a tonsila faringiana, as tonsilas alatinas e as linguais. As tonsilas estão localizadas em osição estratégica para defender o organismo contra antígenos transportados pelo ar e pelos alimentos, iniciando m resposta imunitária. São órgãos produtores de linfócitos, que podem infiltrar o epitélio.

As **tonsilas palatinas** são em número de duas, localizadas na parte oral da faringe. Nelas o tecido linfóide forma ma faixa sob o epitélio estratificado plano, com nódulos nfáticos, em geral com centros germinativos. Cada tonsila alatina tem 10 a 20 invaginações epiteliais que penetram rofundamente no parênquima, formando as **criptas**. As iptas contêm células epiteliais descamadas, linfócitos vios e mortos e bactérias, podendo aparecer como pontos purulentos nas amidalites.

A **tonsila faringiana** é única e situa-se na porção súpero-osterior da faringe, sendo recoberta pelo epitélio típico as vias respiratórias, epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. Podem ocorrer áreas de epitélio estratificado plano.

A tonsila faringiana é formada por pregas da mucosa e ontém tecido linfóide difuso e nódulos linfáticos. Essa nsila não possui criptas.

As **tonsilas linguais** são de pequeno diâmetro, porém ais numerosas do que as outras tonsilas. Situam-se na base da língua, sendo recobertas por epitélio estratificado plano. Em cada tonsila, o epitélio forma uma invaginação que se aprofunda muito, originando uma cripta.

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK et al: *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Saunders, 2000.

Alberts B et al: The immune system. In: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. Garland, 1994.

Austyn JM, Wood KJ: *Principles of Cellular and Molecular Immunology*. Oxford Univ. Press, 1993.

Cella M et al: Origin, maturation, and antigen presenting function of dendritic cells. *Current Opin. Immunology* 1997;**9**:10.

Claman HN: The biology of the immune response. *Jama* nov. 1992;**268**: 2790.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D: Immunity. In: *Molecular Cell Biology*, 2nd ed. Scientific American Books, 1990.

Hoefsmit ECM: Macrophages, Langerhans cells, interdigitating and dendritic accessory cells: A summary. *Adv Exp Med Biol* 1982;**149**:463.

Parslow TG et al: *Medical Immunology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2001.

Rajewsky K: B-cell differentiation: clonal selection and learning in antibody system. *Nature* 1996;**381**:751.

Raviola E, Karnovsky MJ: Evidence for a blood-thymus barrier using electron opaque tracers. *J Exp Med* 1972;**136**:466.

Sainte-Marie G, Peng FS: High endothelial venules of the rat lymph node, a review and a question: Is their activity antigen specific? *Anat Rec* 1966;**245**;593.

Stevens SK, Weissman IL, Butcher EC: Differences in the migration of B and T lymphocytes: Organ-Selective localization in vivo and the role of lymphocyte-endothelial cell recognition. *J Immunol* 1982;**128**:844.

Tough DF, Sprent J: Lifespan of lymphocytes. *Immunol Res* 1995;14:252.

Volk P, Meyer LM: The histology of reactive lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:866.

Weigent DA, Blalock JE: Interactions between the neuroendocrine and immune systems: Common hormones and receptors. *Immunol Rev* 1987;**100**:79.

15

O Trato Digestivo

O sistema digestivo consiste no trato digestivo – cavidade oral, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus – e suas glândulas associadas – glândulas salivares, fígado e pâncreas. Sua função é obter, a partir dos alimentos ingeridos, as moléculas necessárias para a manutenção, o crescimento e as demais necessidades energéticas do organismo. Moléculas grandes como proteínas, lipídios, carboidratos complexos e ácidos nucléicos são quebradas em moléculas menores, que são facilmente absorvidas através do revestimento do trato digestivo, principalmente no intestino delgado. Água, vitaminas e minerais também são absorvidos a partir do alimento ingerido. Adicionalmente, a camada mais interna do trato digestivo constitui uma barreira protetora entre o conteúdo luminal (meio externo) e o meio interno do organismo.

A primeira etapa do processo complexo conhecido como digestão ocorre na boca, onde o alimento é umedecido pela saliva e triturado pelos dentes, formando pedaços menores; a saliva também inicia a digestão de carboidratos. A digestão continua no estômago e intestino delgado, onde o alimento, transformado em seus componentes básicos (aminoácidos, monossacarídeos, ácidos graxos livres, monoglicerídeos, etc.), é absorvido. A absorção de água ocorre no intestino grosso, tornando semi-sólido o conteúdo luminal ainda não totalmente digerido.

ESTRUTURA GERAL DO TRATO DIGESTIVO

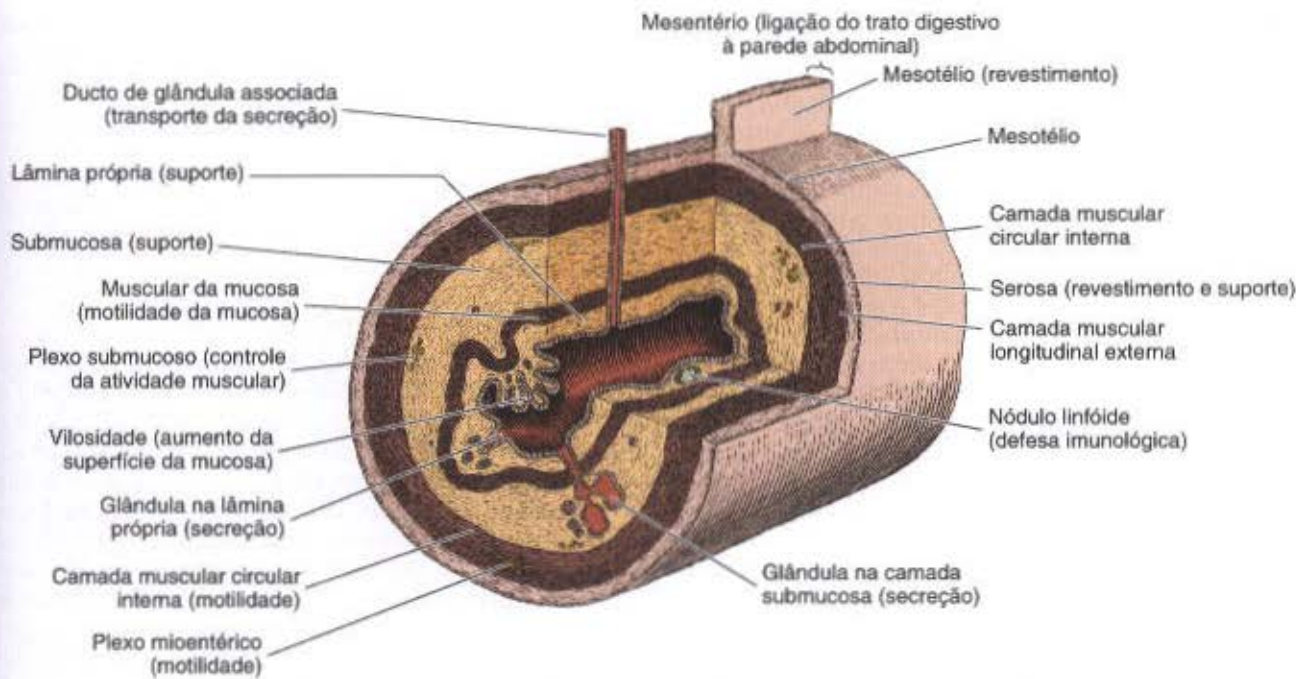
Todos os componentes do trato digestivo apresentam certas características estruturais em comum. Trata-se de um tubo oco composto por uma luz, ou lúmen, cujo diâmetro é variável, circundado por uma parede formada por quatro camadas distintas: **mucosa**, **submucosa**, **muscular** e **serosa**. A estrutura destas camadas está resumida a seguir e ilustrada na Fig. 15.1.

A camada **mucosa** é composta por: a) um **revestimento epitelial**, b) uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sanguíneos e linfáticos e células musculares lisas, algumas vezes apresentando também glându las e tecido linfóide, e c) uma **muscular da mucosa**, qu separa a camada mucosa da submucosa e geralmente co siste em duas subcamadas delgadas de células muscul res lisas, uma circular interna e outra longitudinal exte na. A camada mucosa é freqüentemente denominad **membrana mucosa**.

A camada **submucosa** é composta por tecido conjunt vo com muitos vasos sanguíneos e linfáticos e um **ple nervoso submucoso** (também denominado **plexo de Mei sner**). Esta camada pode conter também glândulas e te do linfóide.

A camada **muscular** contém células musculares lisas o entadas em espiral, divididas em duas subcamadas, d acordo com a direção principal seguida pelas células mu culares. Na subcamada mais interna (próxima do lúmen a orientação é geralmente circular; na subcamada extern é majoritariamente longitudinal. Entre estas duas subc madas observa-se o **plexo nervoso mioentérico** (ou **ple de Auerbach**) e tecido conjuntivo contendo vasos sangu neos e linfáticos.

A **serosa** é uma camada delgada de tecido conjunti frouxo, rica em vasos sanguíneos e linfáticos e tecido ad poso, revestida por um epitélio pavimentoso simples d nominado **mesotélio**. Na cavidade abdominal, a serosa qu reveste os órgãos é denominada **peritônio visceral** e es em continuidade com o **mesentério** (membrana delgad revestida por mesotélio nos dois lados), que suporta o intestinos, e com o **peritônio parietal**, uma membrana s rosa que reveste a parede da cavidade abdominal. Em lo cais onde o órgão digestivo está unido a outros órgãos o estruturas, no entanto, a serosa é substituída por uma **a ventícia** espessa, que consiste em tecido conjuntivo co tendo vasos e nervos, sem o mesotélio.

As principais funções do revestimento epitelial do tr to digestivo são: prover uma barreira seletivamente pe meável entre o conteúdo do lúmen e os tecidos do org nismo; facilitar o transporte e a digestão do alimento; pr mover a absorção dos produtos desta digestão; produz

ig. 15.1 Estrutura esquemática de uma porção do trato digestivo com diversos componentes e suas funções. (Redesenhado e reproluzido, com permissão, a partir de Bevelander G: *Outline of Histology*, 7.ª ed. Mosby, 1971.)

ormônios que regulam a atividade do sistema digestivo. lgumas células presentes nesta camada produzem muco ara lubrificação e proteção.

Os nódulos linfóides abundantes na lâmina própria da amada mucosa e na camada submucosa protegem o organismo, em associação com o epitélio, da invasão bacteiana. A necessidade deste suporte imunológico é óbvia, orque todo o trato digestivo – com exceção da cavidade ral, esôfago e canal anal – é revestido por um epitélio simles, bastante vulnerável. A lâmina própria, localizada logo baixo do epitélio, é uma zona rica em macrófagos e célus linfóides, algumas das quais produzem anticorpos atiamente. Estes anticorpos são principalmente do tipo imuoglobulina A (IgA) e são secretados para o lúmen ligados uma proteína produzida pelas células epiteliais do revesimento intestinal. Este complexo (SIgA) protege contra vasões virais e bacterianas. A SIgA presente nos tratos espiratório, digestivo e urinário é resistente à digestão por nzimas proteolíticas, podendo, portanto, coexistir com as roteases presentes no lúmen.

A muscular da mucosa promove o movimento da camaa mucosa independentemente de outros movimentos do ato digestivo, aumentando o contacto da mucosa com o limento. As contrações da camada muscular, geradas e oordenadas por plexos nervosos, impulsionam e mistuam o alimento ingerido no trato digestivo. Estes plexos são ompostos principalmente por agregados de células nerosas (neurônios viscerais multipolares) que formam peuenos gânglios parassimpáticos. Uma rede rica em fibras ré- e pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo e lgumas fibras sensoriais viscerais permitem comunicação ntre estes gânglios. O número de gânglios ao longo do ato digestivo é variável; eles são mais numerosos em reiões de maior motilidade.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em certas doenças, como o **megacólon congênito (doença de Hirschsprung)** ou **doença de Chagas** (infecção pelo ***Trypanosoma cruzi***), os plexos no trato digestivo são prejudicados severamente e muitos dos seus neurônios são destruídos. Isso resulta em perturbações da motilidade do trato digestivo, com dilatações freqüentes em algumas áreas. A inervação abundante que o trato digestivo recebe do sistema nervoso autônomo fornece uma explicação anatômica para a ação do estresse emocional sobre o trato gastrointestinal – um fenômeno muito comum e importante em medicina psicossomática.

A CAVIDADE ORAL

A cavidade oral é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, corneificado ou não corneificado, dependendo da região. A camada córnea protege a mucosa oral de agressões mecânicas durante a mastigação e pode ser observada na gengiva e no palato duro. A lâmina própria nestas regiões possui várias papilas e repousa diretamente sobre o periósteo. Epitélio pavimentoso não corneificado reveste o palato mole, lábios, bochechas e o assoalho da boca. A lâmina própria possui papilas similares àquelas observadas na derme e é contínua com a submucosa que contém glândulas salivares menores distribuídas difusamente. Nos lábios observa-se uma transição do epitélio oral não corneificado para o epitélio corneificado da pele.

O palato mole possui no seu centro músculo estriado esquelético e numerosas glândulas mucosas e nódulos linfóides na submucosa.

Língua

A língua é uma massa de músculo estriado esquelético revestida por uma membrana mucosa cuja estrutura varia de acordo com a região. As fibras musculares se entrecruzam em três planos; estão agrupadas em feixes, geralmente separados por tecido conjuntivo. A membrana mucosa está fortemente aderida à musculatura porque o tecido conjuntivo da lâmina própria penetra nos espaços entre os feixes musculares. A superfície ventral (inferior) da língua é lisa, enquanto a superfície dorsal é irregular, recoberta anteriormente por uma grande quantidade de eminências pequenas denominadas **papilas**. O terço posterior da superfície dorsal da língua é separado dos dois terços anteriores por uma região em forma de "V". Posteriormente a esta região, a superfície da língua apresenta saliências compostas principalmente por dois tipos de agregados linfóides: pequenos grupos de nódulos linfóides e as tonsilas linguais, onde nódulos linfóides se agregam ao redor de invaginações da membrana mucosa denominadas criptas (Fig. 15.2).

Papilas Linguais

Papilas são elevações do epitélio oral e lâmina própria que assumem diversas formas e funções. Existem quatro tipos (ver Fig. 15.2):

PAPILAS FILIFORMES

Papilas filiformes possuem um formato cônico alongado, são numerosas e estão presentes sobre toda a superfície dorsal da língua. Seu epitélio de revestimento, que não possui botões gustativos, é corneificado.

PAPILAS FUNGIFORMES

Papilas fungiformes assemelham-se a cogumelos, possuindo uma base estreita e uma porção superior mais superficial dilatada e lisa. Estas papilas, que possuem poucos botões gustativos na sua superfície superior, estão irregularmente distribuídas entre as papilas filiformes. **Botões gustativos** são estruturas especializadas que contêm as células gustativas, detectoras de substâncias capazes de elicitar o sabor.

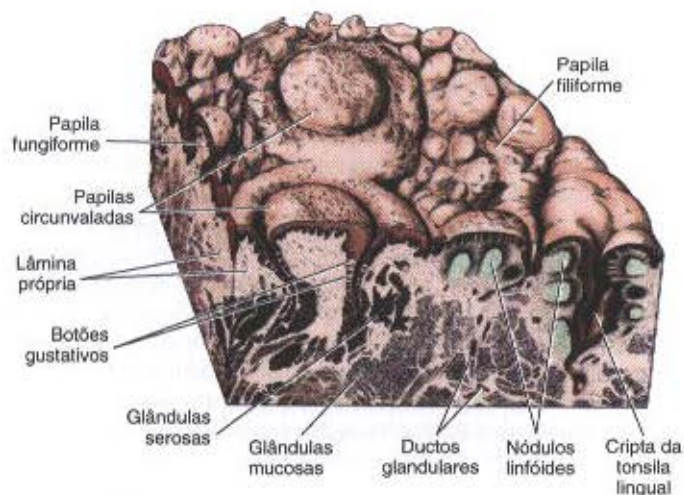
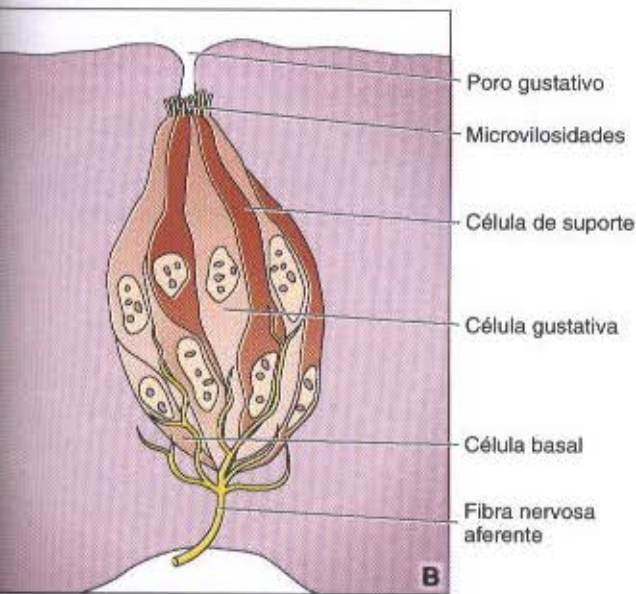
Fig. 15.2 Superfície da língua na região próxima ao V lingual, entre as porções anterior e posterior. Notar os nódulos linfóides, tonsilas linguais, glândulas e papilas.

PAPILAS FOLIADAS

Papilas foliadas são pouco desenvolvidas em humanos. Elas consistem em duas ou mais rugas paralelas separadas por sulcos na superfície dorsolateral da língua, contendo muitos botões gustativos.

PAPILAS CIRCUNVALADAS

Papilas circunvaladas são 7-12 estruturas circulares grandes, cujas superfícies achatadas se estendem acima das outras papilas. Elas estão distribuídas na região do V lingual, na parte posterior da língua. Numerosas glândulas serosas (**glândulas de von Ebner**) secretam seu conteúdo no interior de uma profunda depressão que circunda cada papila. Este arranjo similar a um fosso permite um fluxo contínuo de líquido sobre um grande número de botões gustativos presentes ao longo das superfícies laterais destas papilas. Este fluxo é importante na remoção de partículas de alimento da vizinhança dos botões gustativos, para que eles possam receber e processar novos estímulos. As glândulas de von Ebner também secretam uma lipase que provavelmente previne a formação de uma camada hidrofóbica sobre os botões gustativos, o que poderia prejudicar sua função. Além deste papel local, a **lipase lingual** é ativa no estômago e pode digerir até 30% dos triglicerídeos da dieta. Outras glândulas salivares menores de secreção mucosa dispersas pela cavidade oral atuam da mesma forma que as glândulas serosas associadas com as papilas circunvaladas, auxiliando a função de botões gustativos presentes em outras partes da cavidade oral, como por exemplo na porção anterior da língua.

Existem pelo menos quatro qualidades na percepção humana de sabor: salgado, azedo, doce e amargo. Todas estas qualidades podem ser elicitadas em todas as regiões da língua que possuem botões gustativos. Estes botões são estruturas em forma de cebola, cada uma contendo 50-100 células. O botão repousa sobre uma lâmina basal e, em sua porção apical, as células gustativas possuem microvilosidades que se projetam por uma abertura denominada poro gustativo. Muitas das células do botão gustativo são as próprias células gustativas, enquanto outras possuem função de suporte, secretando um material amorfo que circunda as microvilosidades no poro gustativo. Células basais indiferenciadas são responsáveis pela reposição de todos os tipos celulares. Substâncias dissolvidas na saliva contactam as células gustativas através do poro, interagindo com receptores gustativos (sabores doce e amargo) ou canais iônicos (sabores salgado e azedo) na superfície das células. O resultado é a despolarização das células gustativas, levando à liberação de neurotransmissores que vão, por sua vez, estimular fibras nervosas aferentes conectadas a estas células (Fig. 15.3). Esta informação será processada por neurônios gustatórios centrais. Acredita-se que cada estímulo gustativo gere um padrão único de atividade envolvendo um grande número de neurônios, o que explicaria a discriminação dos sabores. Os receptores para o sabor azedo foram recentemente identificados e pertencem a uma família que, estima-se, possui cerca de 40-80

g. 15.3 Fotomicrografia e esquema de um botão gustativo, mos-
ando as células gustativas e o poro gustativo. O esquema tam-
ém ilustra diversos tipos celulares (células basais, gustativas e
suporte) e fibras nervosas aferentes que, após estímulo, trans-
itirão a informação sensorial aos neurônios centrais associados
gustação. Coloração hematoxilina e eosina, aumento grande (ob-
da por M.F. Santos).

oteínas. Da mesma forma, espera-se que num futuro
óximo receptores para outros sabores sejam identifica-
os.

aringe

faringe, uma região de transição entre a cavidade oral e
sistemas digestivo e respiratório, forma uma área de comunicação entre a região nasal e a laringe. A faringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não corneificado na região contínua ao esôfago e por epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado contendo células caliciformes nas regiões próximas à cavidade nasal.

A faringe contém as tonsilas (descritas no Cap. 14). A mucosa da faringe também possui muitas glândulas salivares menores de secreção mucosa em sua lâmina própria, composta de tecido conjuntivo. Os músculos constrictores e longitudinais da faringe estão localizados mais externamente a esta camada.

Dentes e Estruturas Associadas

Em humanos adultos normalmente existem **32 dentes permanentes**. Estes dentes estão dispostos em dois arcos bilateralmente simétricos nos ossos maxilar e mandibular, com oito dentes em cada quadrante: dois incisivos, um canino, dois pré-molares e três molares permanentes. Vinte desses dentes permanentes são precedidos por **dentes decíduos (de leite)**; os restantes (molares permanentes) não possuem precursores decíduos.

Cada dente possui uma porção que se projeta acima da **gengiva** – a **coroa** – e uma ou mais **raízes** abaixo da gengiva que unem os dentes aos alojamentos ósseos denominados **alvéolos**, um para cada dente (Fig. 15.4). A coroa é recoberta por um tecido mineralizado extremamente duro

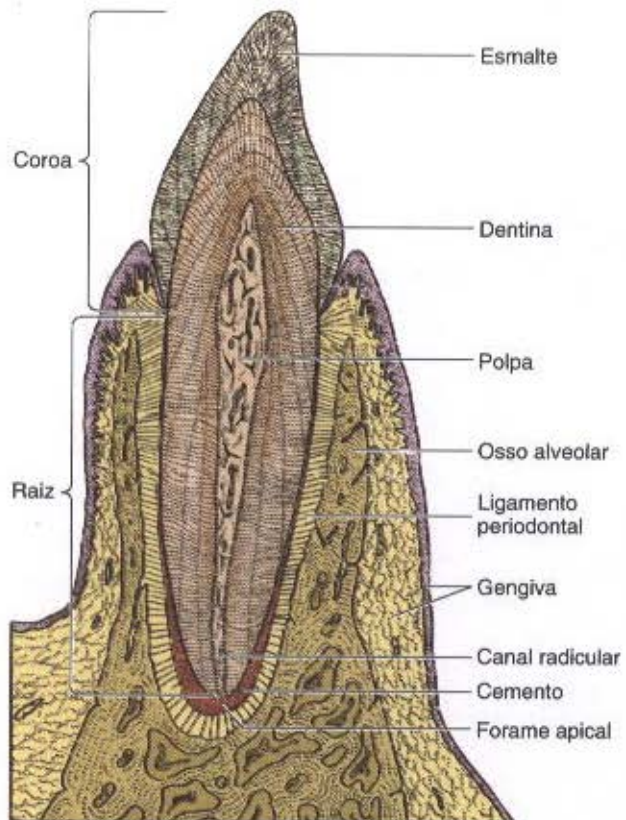



Fig. 15.4 Diagrama de corte sagital de um dente incisivo posicionado no osso mandibular. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Leeson TS, Leeson CR: *Histology*, 2nd ed. Saunders, 1970.)

denominado **esmalte** e as raízes, por outro tecido mineralizado, o **cemento**. Estas duas coberturas se encontram no colo do dente. Localizada mais internamente, imediatamente abaixo do esmalte e do cemento, a **dentina** é outro tecido mineralizado que compõe a maior parte de um dente. Ela circunda um espaço denominado **cavidade pulpar**, preenchido com tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado e inervado denominado **polpa dental** (Fig. 15.4). A cavidade pulpar possui uma porção coronária (**câmara pulpar**) e uma porção na raiz (**canal radicular**), estendendo-se até o ápice do dente, onde um orifício (**forame apical**) permite a entrada e a saída de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos da polpa. O **ligamento periodontal** é um tecido conjuntivo com feixes grossos de fibras colágenas inseridos no cemento e no osso alveolar, fixando o dente firmemente no alvéolo.

Dentina

A dentina é um tecido mineralizado mais duro que o osso, devido a um conteúdo mais elevado de sais de cálcio (70% do peso seco). É composta principalmente por fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas, fosfolipídios e sais de cálcio na forma de **cristais de hidroxiapatita**. A matriz orgânica da dentina é secretada pelos **odontoblastos**, células localizadas na periferia da polpa, junto à dentina (Figs. 15.5 e 15.7). O odontoblasto é uma célula alongada que deposita a matriz orgânica apenas sobre a superfície dentinária. Estas células possuem estrutura de células polarizadas secretoras de proteínas, com grânulos de secreção no citoplasma apical e um núcleo basal. Cada odontoblasto possui uma extensão apical ramificada que penetra perpendicularmente na dentina, percorrendo toda a sua extensão – os **prolongamentos odontoblásticos (fibras de Tomes)**. Estes prolongamentos tornam-se gradualmente mais longos à medida que a dentina torna-se mais espessa, ocupando canais estreitos denominados **túbulos dentinários**. Estes túbulos ramificam-se intensamente próximo da junção entre dentina e esmalte (Fig. 15.6). Os prolongamentos odontoblásticos possuem um diâmetro de 3-4 μm próximo do corpo celular, tornando-se cada vez mais delgados em sua porção distal, próximo do esmalte ou cemento.

A matriz produzida pelos odontoblastos é inicialmente não mineralizada e denomina-se **pré-dentina** (Figs. 15.5 e 15.7). A mineralização da dentina em desenvolvimento começa quando vesículas circundadas por membrana – as **vesículas da matriz** – aparecem, produzidas pelos odontoblastos. Devido a um elevado conteúdo de íons cálcio e fosfato no seu interior, elas facilitam o aparecimento de cristais pequenos de hidroxiapatita que crescem e servem como sítios de nucleação para deposição adicional de minerais sobre as fibrilas colágenas circundantes.

A dentina é sensível a diversos estímulos como calor, frio, trauma e pH ácido, sendo todos estes estímulos percebidos como dor. Embora a polpa seja muito inervada, a dentina possui poucas fibras nervosas amielínicas que penetram nos túbulos na sua porção pulpar. De acordo com a teoria hidrodinâmica, os diferentes estímulos podem causar movimento de fluidos no interior do túbulo denti-

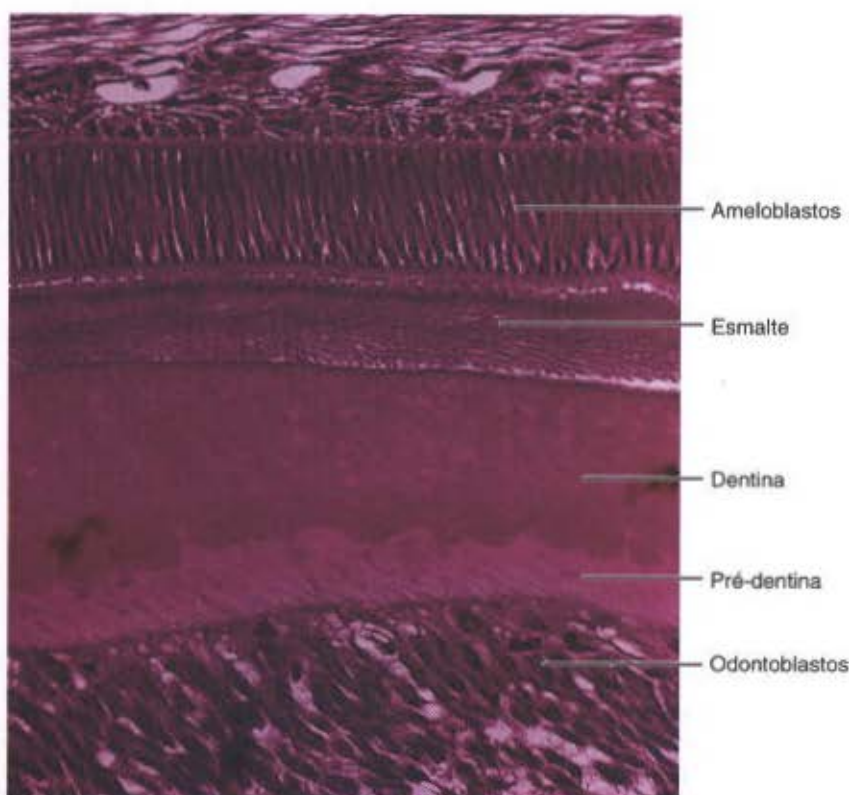



Fig. 15.5 Fotomicrografia de um corte de dente imaturo, mostrando esmalte e dentina. Os ameloblastos (células produtoras de esmalte) e odontoblastos (células produtoras de dentina) estão ambos dispostos em paliçada. Coloração pararrosanilina e toluidina. Aumento médio.

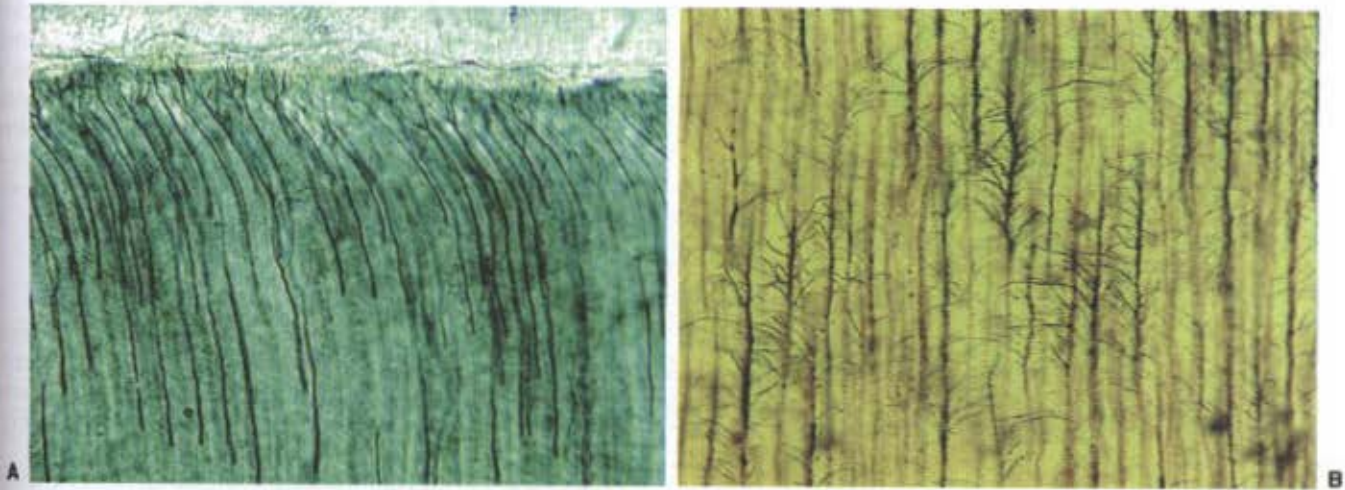



Fig. 15.6 Fotomicrografia de um corte de dente mostrando os túbulos dentinários, originalmente ocupados pelos prolongamentos dos odontoblastos. **A:** Porção inicial, próxima do esmalte. **B:** Porção média. Os processos ramificam-se em extensões delicadas. Aumento grande (obtida por M.F. Santos).

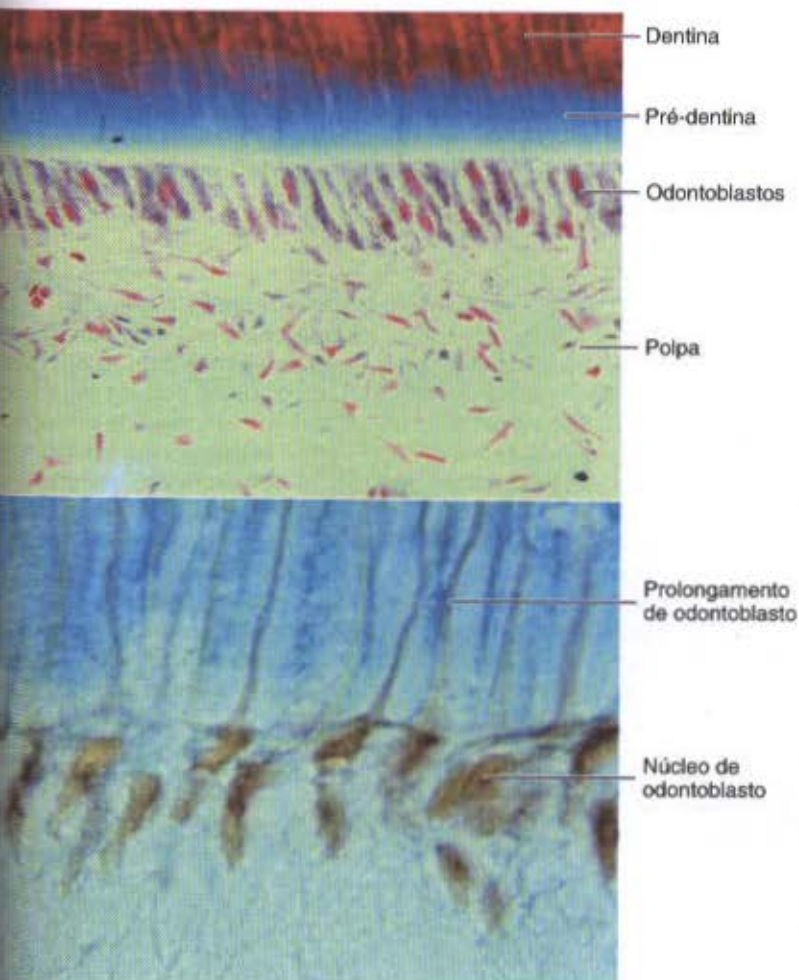



Fig. 15.7 Fotomicrografia da polpa dental, na qual os fibroblastos são abundantes. Na porção superior estão os odontoblastos, células das quais derivam os prolongamentos que penetram na dentina. A camada de pré-dentina está corada em azul e a dentina, em vermelho. Coloração pelo tricrômico de Mallory. Aumentos médio (acima) e grande (abaixo) (obtida por M.F. Santos).

nário, estimulando assim as fibras nervosas localizadas junto aos prolongamentos odontoblásticos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diferentemente do osso, a dentina persiste por muito tempo como tecido mineralizado, mesmo após a morte dos odontoblastos. É possível, portanto, manter dentes cuja polpa e odontoblastos foram destruídos por infecção ou trauma. A **endodontia (tratamento de canal)** remove os restos pulpares do canal radicular. Em dentes adultos, a destruição do esmalte que recobre a coroa por erosão devido ao uso, ou por cáries dentárias, geralmente estimula uma reação nos odontoblastos, levando-os a retomar ou acelerar a síntese de componentes dentinários. Esta reação protege os odontoblastos, distanciando-os da lesão, e pode ser estimulada por medicamentos locais contendo hidróxido de cálcio.

Esmalte

O esmalte é o componente mais duro do corpo humano, consistindo em cerca de 96% mineral, cerca de 1% de matéria orgânica e 3% de água. Similarmente a outros tecidos mineralizados, o componente inorgânico do esmalte é composto principalmente por cristais de hidroxiapatita. Outros íons como estrôncio, magnésio, chumbo e fluoreto, se presentes durante a síntese do esmalte, podem ser incorporados ou adsorvidos pelos cristais.

APLICAÇÃO MÉDICA

A susceptibilidade dos cristais do esmalte à dissolução em pH ácido é a base da **cárie dental**. Alguns cristais do esmalte (de fluorapatita, por exemplo) são menos susceptíveis que a hidroxiapatita.

O esmalte é produzido por células de origem ectodérmica, os **ameloblastos** (Fig. 15.5), enquanto a maioria das outras estruturas dentais derivam do mesoderma ou células da crista neural. A matriz orgânica do esmalte não é composta por fibrilas colágenas, mas sim por pelo menos duas classes heterogêneas de proteínas denominadas **amelogeninas** e **enamelinas**. O papel destas proteínas na organização do componente mineral do esmalte está sob investigação intensa.

O esmalte consiste em colunas alongadas – **prismas do esmalte** – que estão unidas entre si pelo **esmalte interprismático**. Tanto prismas quanto esmalte interprismático são formados por cristais de hidroxiapatita; eles diferem apenas na orientação dos cristais. Cada prisma se estende através de toda a espessura da camada de esmalte e possui um trajeto sinuoso; o arranjo dos prismas em grupos é muito importante para as propriedades mecânicas do esmalte.

Os ameloblastos (Fig. 15.5) são células colunares altas que possuem numerosas mitocôndrias na região abaixo do núcleo. Retículo endoplasmático rugoso e um complexo de Golgi bem desenvolvido são observados acima do núcleo. Cada ameloblasto possui uma extensão apical, conhecida como **processo de Tomes**, que possui numerosos grânulos de secreção contendo as proteínas que constituem a matriz do esmalte. Após o término da síntese do esmalte, os ameloblastos formam um epitélio protetor que recobre a coroa até a erupção do dente. Esta função protetora é muito importante na prevenção de vários defeitos do esmalte.

Polpa Dental

A polpa dental consiste em tecido conjuntivo frouxo. Seus principais componentes são odontoblastos, fibroblastos, fibrilas finas de colágeno e uma substância amorfa que contém diversos glicosaminoglicanos (Fig. 15.7).

A polpa é um tecido altamente vascularizado e inervado. Vasos sanguíneos e fibras nervosas mielinizadas penetram no dente pelo forame apical e ramificam-se. Algumas fibras nervosas perdem suas bainhas de mielina e estendem-se por uma curta distância no interior de túbulos dentinários. Fibras pulpares são sensíveis à dor, única modalidade sensorial reconhecida pelo dente.

Periodonto

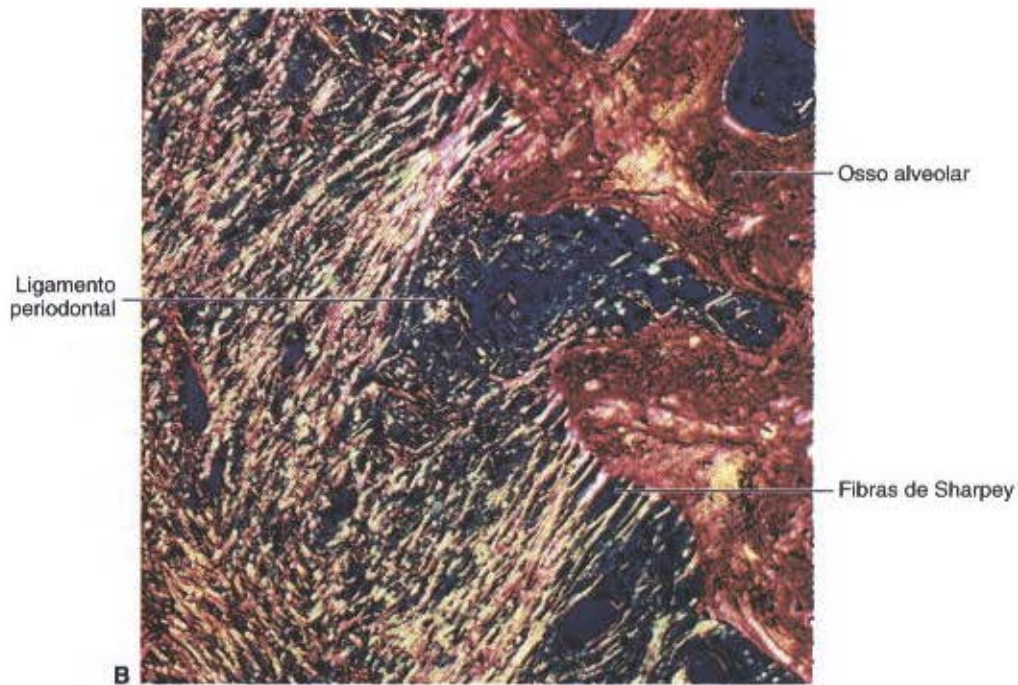
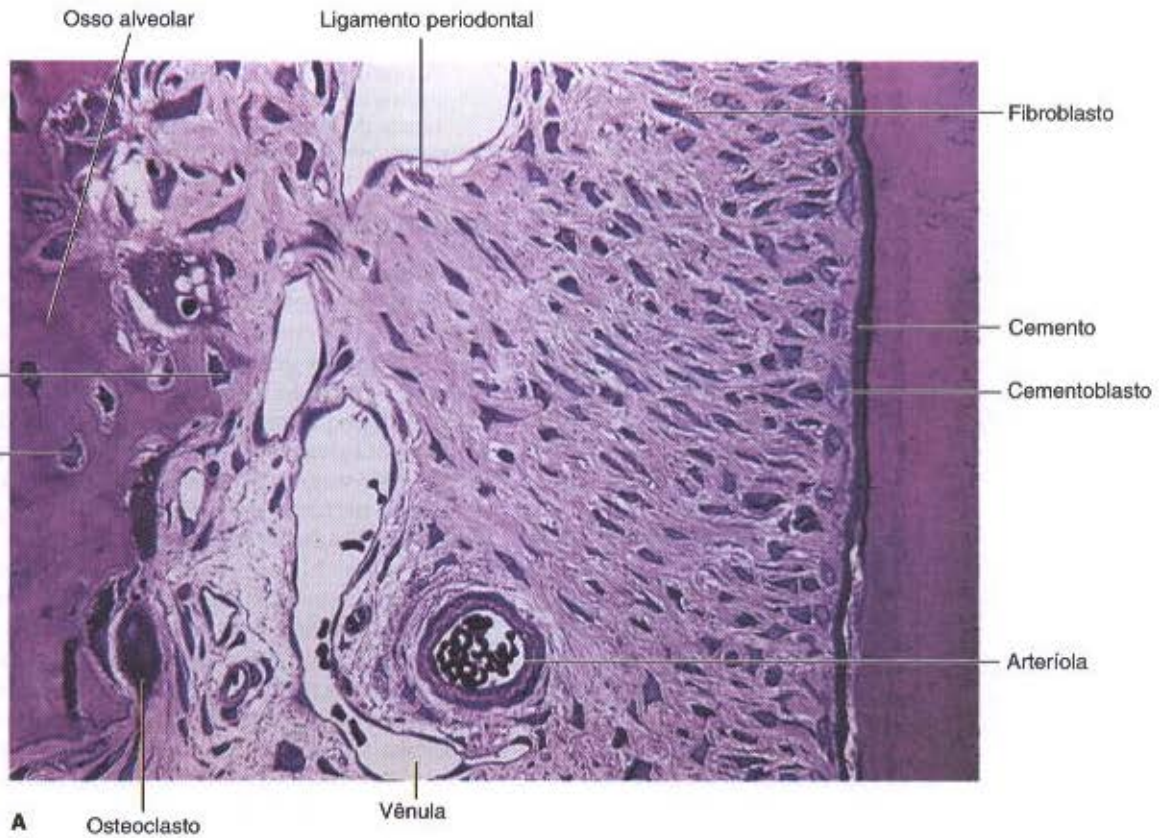
O periodonto compreende as estruturas responsáveis por manter o dente nos ossos maxilar e mandibular. Ele consiste em **cemento, ligamento periodontal, osso alveolar** e **gengiva**.

CEMENTO

O cemento recobre a dentina radicular e assemelha-se em composição ao tecido ósseo, embora os vasos sanguíneos e sistemas haversianos estejam ausentes (Fig. 15.8). É mais espesso na região apical da raiz, onde podem ser encontrados os **cementócitos**, células com aspecto de osteócitos. Assim como os osteócitos, estas células ficam enclausuradas em **lacunas**; no entanto, os cementócitos quase não se comunicam entre si através de canalículos e sua nutrição provém principalmente do ligamento periodontal. Similarmente ao tecido ósseo, o cemento é lábil e reage às forças às quais é submetido com reabsorção de tecido antigo ou produção de novo tecido. A produção contínua de cemento no ápice compensa o desgaste fisiológico dos dentes e mantém um contacto próximo entre as raízes dos dentes e seus alvéolos.

APLICAÇÃO MÉDICA

Comparado ao osso, o cemento possui atividade metabólica mais baixa porque não é irrigado por vasos sanguíneos. Esta característica permite a **movimentação dos dentes** por meio de aparelhos ortodônticos, sem que haja reabsorção radicular significativa.

Osso alveolar
Ligamento periodontal
Fibroblasto
Cemento
Cementoblasto
Osteoblasto
Osteócito
Arteríola
A
Osteoclasto
Vênula

ig. 15.8 **A:** Corte mostrando a inserção do dente no osso alveolar via ligamento periodontal. A presença de vários osteoclastos deve-e ao fato deste material ser proveniente de um animal jovem, onde o osso está em constante remodelação durante o processo de rupção do dente. O ligamento é formado e mantido por fibroblastos dispostos de forma orientada. Coloração pararrosanilina e zul-de-toluidina, aumento médio. **B:** Ligamento periodontal e osso alveolar corados pelo método picro-sirius e observados em mi-roscópio de polarização. Observam-se feixes de colágeno orientados (amarelo) inseridos no osso alveolar (vermelho). Aumento édio.

LIGAMENTO PERIODONTAL

O ligamento periodontal é composto por um tipo especial de tecido conjuntivo cujas fibras, arranjadas em feixes grossos (**fibras de Sharpey**), penetram no cemento do dente e nas paredes ósseas do alvéolo, permitindo movimentos limitados do dente (Fig. 15.8). As fibras do ligamento são organizadas para suportar pressões exercidas durante a mastigação, o que evita a transmissão direta da pressão para o osso, um processo que poderia ocasionar uma reabsorção óssea localizada.

O colágeno do ligamento periodontal possui características que lembram aquelas de um tecido imaturo. Possui um elevado índice de renovação e uma grande quantidade de colágeno solúvel. O espaço entre os feixes de fibras é ocupado por substância amorfa contendo glicosaminoglicanos.

APLICAÇÃO MÉDICA

O elevado índice de renovação do colágeno no ligamento periodontal faz com que processos patológicos que afetam a síntese protéica ou de colágeno – deficiência de vitamina C, por exemplo (**escorbuto**) – causem atrofia do ligamento. Como conseqüência, os dentes tornam-se móveis em seus alvéolos e, em casos extremos, se perdem. Esta plasticidade relativa do ligamento periodontal é importante porque permite a **intervenção ortodôntica**, que pode produzir alterações extensas na disposição dos dentes na arcada dentária.

OSSO ALVEOLAR

O osso alveolar está em contacto direto com o ligamento periodontal. Trata-se de um tipo de osso imaturo (osso primário) no qual as fibras colágenas não estão arranjadas no padrão lamelar típico do osso adulto. Muitas das fibras colágenas do ligamento periodontal estão arranjadas em feixes que penetram neste osso e no cemento, formando uma espécie de ponte conectora entre estas duas estruturas (Fig. 15.8). O osso mais próximo das raízes dos dentes forma o osso alveolar. Vasos sanguíneos atravessam o osso alveolar e penetram no ligamento periodontal ao longo da raiz, formando os **vasos perfurantes**. Alguns vasos e nervos dirigem-se ao forame apical da raiz, a fim de penetrar na polpa.

GENGIVA

A gengiva é uma membrana mucosa firmemente aderida ao periósteo dos ossos maxilar e mandibular. É composta por epitélio pavimentoso estratificado e lâmina própria contendo numerosas papilas conjuntivas. Uma parte muito especializada deste epitélio, denominada **epitélio juncional**, está unida ao esmalte do dente por meio de uma cutícula que se assemelha a uma lâmina basal espessa. As células epiteliais estão aderidas a esta cutícula por meio de hemidesmossomos. Entre o esmalte e o epitélio localizado acima do epitélio juncional está o **sulco gengival**, com profundidade de até 3 mm, circundando a coroa.

APLICAÇÃO MÉDICA

A profundidade do sulco gengival, medida durante o exame clínico, é muito importante e pode indicar a existência de **doença periodontal**.

ESÔFAGO

O **esôfago** é um tubo muscular cuja função é transportar o alimento da boca para o estômago. É revestido por um epitélio pavimentoso estratificado não corneificado (Fig. 15.9). De forma geral, o esôfago possui as mesmas camadas que o resto do trato digestivo. Na submucosa existem grupos de pequenas glândulas secretoras de muco, as **glândulas esofágicas**, cuja secreção facilita o transporte de alimento e protege a mucosa (Fig. 15.9). Na lâmina própria da região próxima do estômago existem grupos de glândulas, as **glândulas esofágicas da cárdia**, que também secretam muco. Na porção distal do esôfago a camada muscular consiste exclusivamente em células musculares lisas; na porção média, uma mistura de musculatura lisa e estriada esquelética; na porção proximal, apenas fibras musculares estriadas esqueléticas. Apenas a parte do esôfago que está na cavidade peritoneal é recoberta por uma membrana serosa. O restante é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo, a adventícia, que se mistura com o tecido conjuntivo circundante.

ESTÔMAGO

O estômago, similarmente ao intestino delgado, é um órgão que exerce funções exócrinas e endócrinas, digerindo o alimento e secretando hormônios. Trata-se de um segmento dilatado do trato digestivo, cujas funções principais são continuar a digestão de carboidratos iniciada na boca, adicionar um fluido ácido ao alimento ingerido, transformar este bolo alimentar em uma massa viscosa (**quimo**) por meio da atividade muscular e promover a digestão inicial de proteínas por meio da enzima **pepsina**. Também produz uma lipase gástrica que digere triglicerídeos com o auxílio da lipase lingual.

No estômago são identificadas quatro regiões: **cárdia**, **fundo**, **corpo** e **piloro** (Fig. 15.10). As regiões do fundo e corpo possuem estrutura microscópica idêntica e, portanto, histologicamente apenas três regiões são consideradas. As camadas mucosa e submucosa do estômago não distendido repousam sobre dobras direcionadas longitudinalmente. Quando o estômago está distendido devido à presença de alimento, estas dobras se achatam.

Mucosa

A mucosa gástrica é revestida por um epitélio que sofre invaginações em direção à lâmina própria, formando as **fossetas gástricas** (Fig. 15.10). Nestas fossetas desemboca a secreção de glândulas tubulares ramificadas características de cada região do estômago (da cárdia, fúndicas e pilóricas). A **lâmina própria** do estômago é composta por tecido conjuntivo frouxo contendo células musculares li-

Epitélio pavimentoso estratificado

Lâmina própria

Muscular da mucosa

Glândulas esofágicas na submucosa

Músculo estriado esquelético

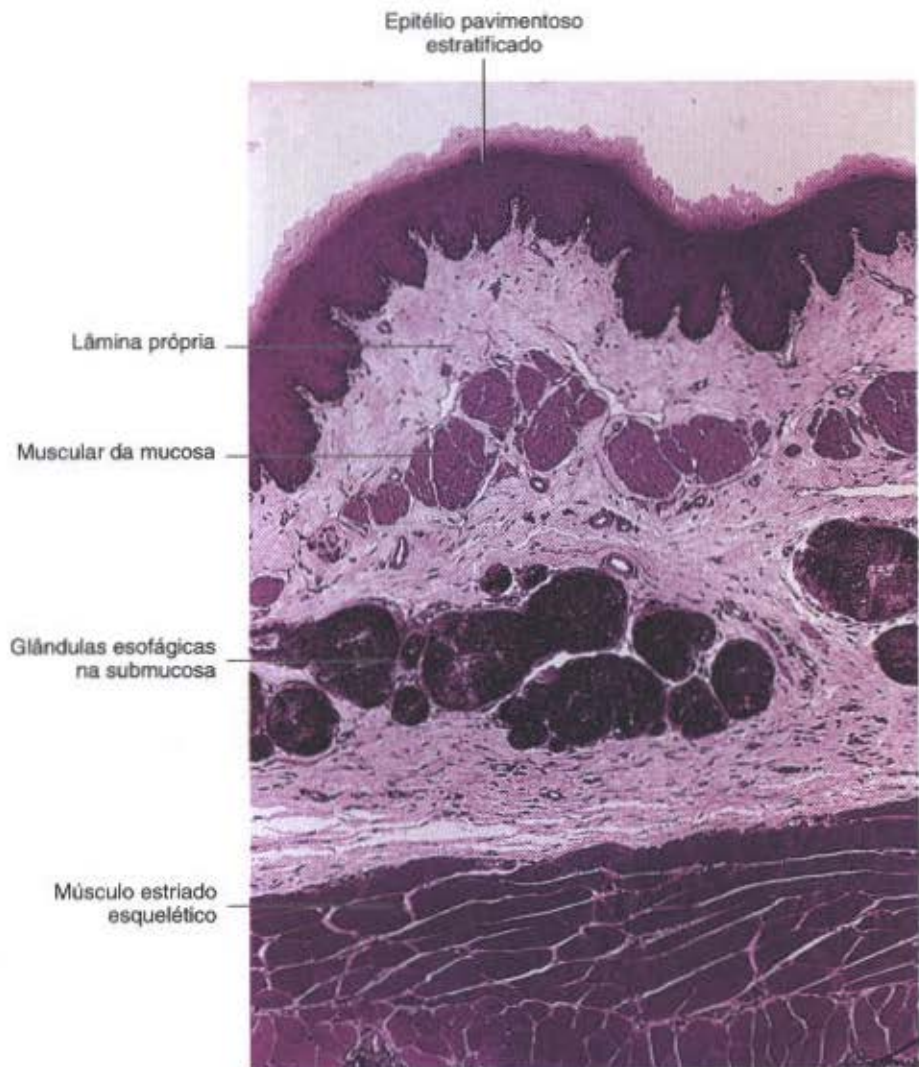



Fig. 15.9 Fotomicrografia de um corte na região superior do esôfago. Glândulas mucosas estão presentes na submucosa; músculo estriado está presente na camada muscular. Coloração pelo ácido periódico de Schiff, pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento pequeno.

as e células linfóides. Separando a mucosa da submucosa adjacente existe uma camada de músculo liso, a **muscular da mucosa** (Figs. 15.10 e 15.11).

Quando a superfície luminal do estômago é observada ao microscópio em pequeno aumento, numerosas invaginações pequenas do epitélio de revestimento, circulares ou ovóides, são observadas. Estas são aberturas das fossetas gástricas.

O epitélio que recobre a superfície do estômago e reveste as fossetas é colunar simples, e todas as células secretam um muco alcalino (Figs. 15.10 a 15.12). Quando secretado pelas células, o muco forma uma espessa camada de gel que protege as células da acidez do estômago. A parte do muco que está firmemente aderida à superfície epitelial é muito efetiva na proteção, enquanto a parte superficial do muco (luminal) é mais solúvel, sendo parcialmente digerida pela pepsina e misturada com o conteúdo luminal. Junções de oclusão entre as células superficiais e da fosseta também participam da barreira de proteção contra o ácido. Assim como o ácido hidroclorídrico (HCl), a pepsina e as lipases (lingual e gástrica) também devem ser consideradas como fatores endógenos de agressão à mucosa de revestimento do estômago.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diversos fatores de agressão exógenos também podem desorganizar a camada epitelial e levar à **ulceração**, como por exemplo o estresse emocional e outros fatores psicossomáticos, substâncias ingeridas, como drogas antiinflamatórias não esteroidais ou etanol, a hiperosmolaridade na dieta ou alguns microrganismos (p.ex., *Helicobacter pylori*). Uma úlcera inicial pode cicatrizar ou tornar-se mais acentuada devido a agentes agressores locais, levando a úlceras gástricas e duodenais adicionais. Processos que habilitam a mucosa gástrica a reparar rapidamente lesões superficiais impostas por diversos fatores desempenham papel muito importante no mecanismo de defesa, assim como um fluxo sanguíneo adequado que suporte a atividade gástrica fisiológica. Qualquer desequilíbrio entre agressão e proteção pode ocasionar alterações patológicas. Como exemplo, aspirina e etanol irritam a mucosa parcialmente pela redução do fluxo sanguíneo da mucosa. Várias drogas antiinflamatórias inibem a produção de prostaglandinas do tipo E, substâncias muito importantes para a alcalinização da camada de muco e, conseqüentemente, importantes para a proteção.

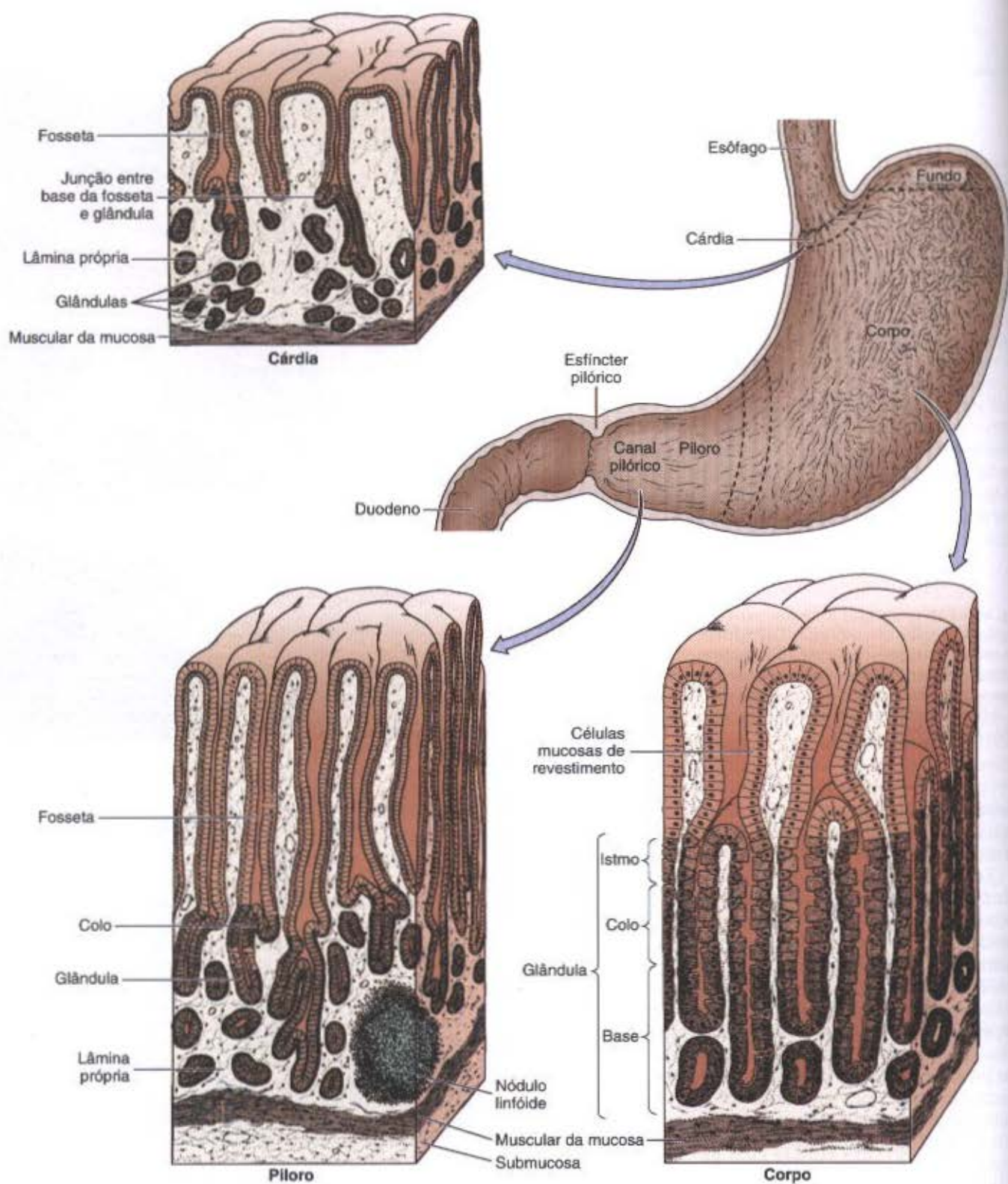



Fig. 15.10 Regiões do estômago e sua estrutura histológica.

;árdia

\ cárdia é uma banda circular estreita, com cerca de 1,5-
;,0 cm de largura, na transição entre o esôfago e o estôma-
;o (Fig. 15.10). Sua mucosa contém glândulas tubulares
imples ou ramificadas, denominadas glândulas da cárdia.
\s porções terminais destas glândulas são freqüentemen-
e enoveladas, com lúmen amplo. Muitas das células se-
retoras produzem muco e lisozima (uma enzima que des-
rói a parede de bactérias), mas algumas poucas células
rodutoras de H^+ e Cl^- (que formarão HCl no lúmen) tam-
ém podem ser encontradas.

'undo e Corpo

\ lâmina própria nas regiões do fundo e corpo está preen-
hida por glândulas tubulares ramificadas (**glândulas fún-
licas**), das quais três a sete abrem-se no fundo de cada
osseta gástrica. As glândulas possuem três regiões distin-
as: **istmo**, **colo** e **base** (Fig. 15.10). A distribuição dos dife-
entes tipos celulares epiteliais nas glândulas gástricas não
uniforme (Figs. 15.10 e 15.11). O istmo possui **células
nucosas** em diferenciação que substituirão as células da
osseta e as superficiais, **células-tronco** indiferenciadas e
élulas oxínticas (parietais). O colo contém células-tron-
o, **mucosas do colo** (diferentes das mucosas do istmo) e
xínticas (parietais); a base das glândulas contém princi-
almente células parietais e **zimogênicas** (Figs. 15.11 e
5.12). Células **enteroendócrinas** estão distribuídas pelo
olo e base das glândulas.

ÉLULAS-TRONCO

ncontradas em pequena quantidade na região do istmo e
olo, as células-tronco são colunares baixas com núcleos
vais próximos da base das células. Estas células possuem
ma elevada taxa de mitoses; algumas delas movem-se para
superfície para repor as células mucosas superficiais e da
osseta, que se renovam a cada 4-7 dias. Outras células fi-
nas migram mais profundamente nas glândulas e se dife-
enciam em células mucosas do colo ou parietais, zimogê-
icas ou enteroendócrinas. Estas células são repostas muito
nais lentamente que as células mucosas superficiais.

ÉLULAS MUCOSAS DO COLO

stas células são observadas agrupadas ou isoladamente
ntre as células parietais no colo das glândulas gástricas.
ua secreção mucosa é diferente daquela proveniente das
élulas epiteliais mucosas da superfície. Elas possuem for-
nato irregular, com os núcleos na base das células e os
rânulos de secreção próximos da superfície apical.

ÉLULAS OXÍNTICAS (PARIETAIS)

élulas parietais estão presentes principalmente na meta-
e superior das glândulas gástricas; elas são escassas na
ase. São células arredondadas ou piramidais, com um
úcleo esférico que ocupa posição central e citoplasma in-
ensamente eosinofílico (Figs. 15.11 a 15.13). As caracterís-
cas mais marcantes observáveis ao microscópio eletrôni-
o em células que estão secretando ativamente são uma
bundância de mitocôndrias (eosinofílicas) e uma invagi-
ação circular profunda da membrana plasmática apical,
ormando um **canalículo intracelular** (Figs. 15.13 a 15.15).

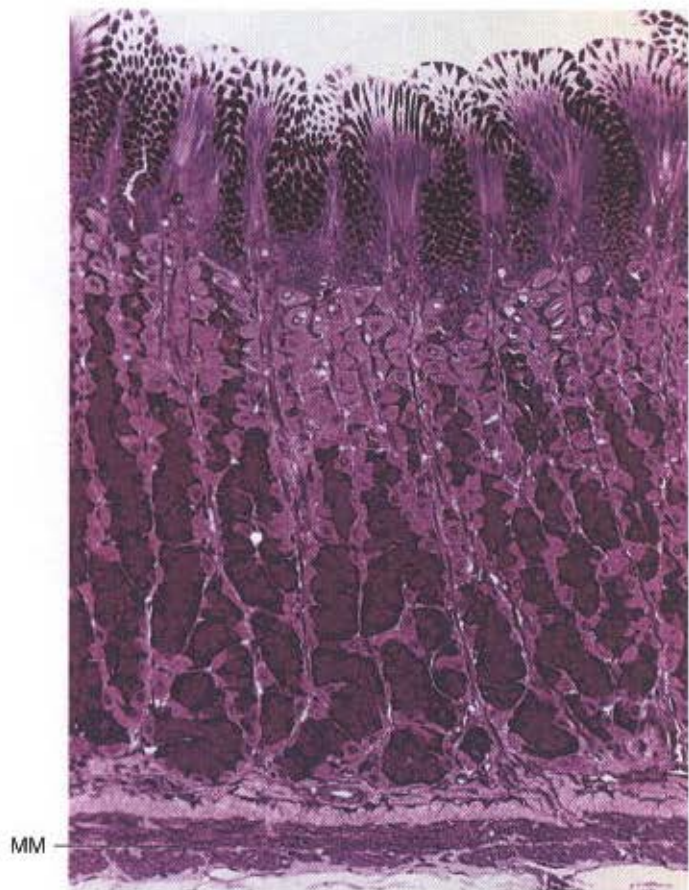



Fig. 15.11 Fotomicrografia de um corte de estômago mostrando as glândulas gástricas na região do fundo. Observar o epitélio superficial secretor de muco. Células parietais (coloração clara) predominam nas porções superior e média das glândulas; células zimogênicas (coloração escura) predominam na porção inferior da glândula. MM, muscular da mucosa. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento pequeno.

Na célula em repouso muitas estruturas túbulo-vesiculares podem ser observadas na região apical logo abaixo da membrana plasmática (Fig. 15.15, esquerda). Nesta fase a célula possui poucos microvilos. Quando estimulada a produzir H^+ e Cl^-, as estruturas túbulo-vesiculares se fundem com a membrana celular para formar o canalículo e mais microvilos, provendo assim um aumento generoso na superfície da membrana celular (Fig. 15.15, direita).

Células parietais secretam ácido clorídrico 0,16 mol/L (na verdade, H^+ e Cl^-); cloreto de potássio, 0,07 mol/L; traços de outros eletrólitos e fator gástrico intrínseco (ver adiante). O íon H^+ origina-se da dissociação do H_2CO_3 (ácido carbônico) produzido pela ação da enzima **anidrase carbônica**, uma enzima abundante nas células parietais. Uma vez produzido, o H_2CO_3 se dissocia no citoplasma, formando H^+ e HCO_3^- (Fig. 15.16). A célula ativa também secreta KCl no canalículo, que se dissocia em K^+ e Cl^-; o K^+ é trocado por H^+ pela ação da bomba H^+/K^+, enquanto o Cl^- forma HCl. A presença de mitocôndrias abundantes nas células parietais indica que seus processos metabólicos, particularmente o bombeamento de H^+/K^+, consomem muita energia.

Célula parietal (oxíntica)

Capilar

A

B

Célula mucosa do colo

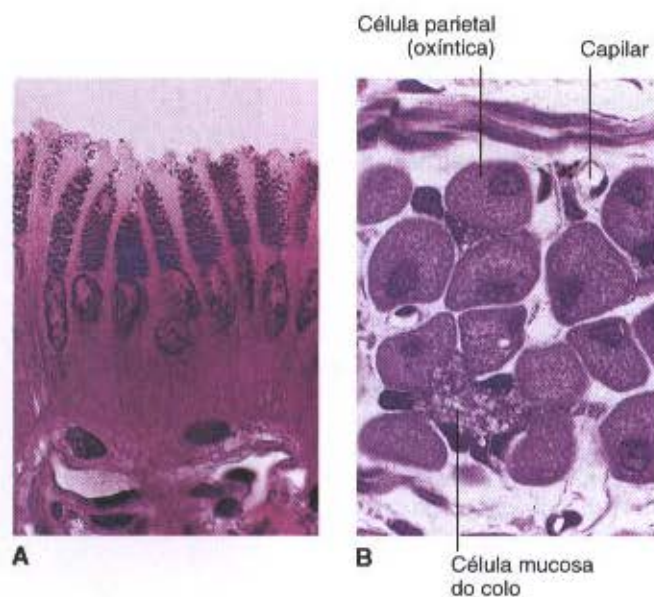



Fig. 15.12 Fotomicrografia mostrando o epitélio gástrico superficial secretor de muco (**A**) e células mucosas do colo intercaladas com células parietais localizadas na porção média da glândula gástrica (**B**). Capilares abundantes podem ser observados. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

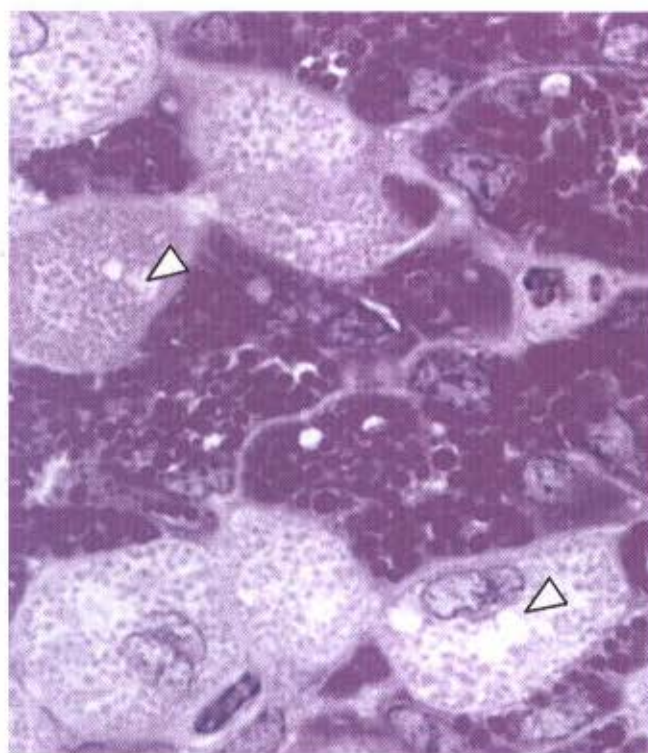
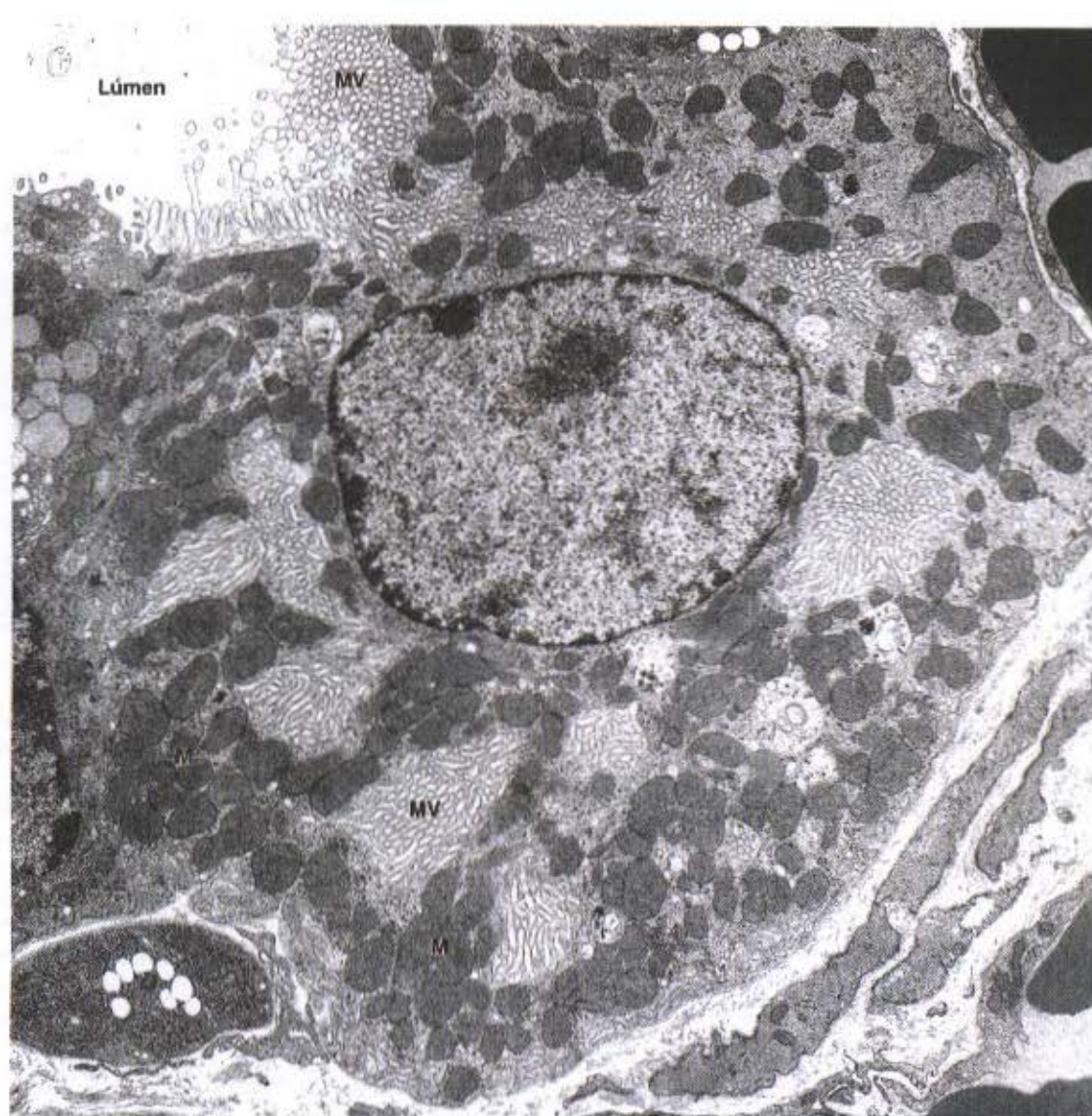



Fig. 15.13 Fotomicrografia da porção basal da glândula gástrica na região do fundo, mostrando células parietais ricas em mitocôndrias e seus canalículos intracelulares característicos (cabeças de seta). Células zimogênicas contendo grânulos de secreção vermelhos em seu citoplasma também podem ser observadas. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento grande.

, 15.14 Micrografia eletrônica de uma célula parietal ativada. Observar os microvilos (MV) salientando-se no canalículo intrace-
ar e a grande quantidade de mitocôndrias (M). × 10.200. (Cortesia de S. Ito.)

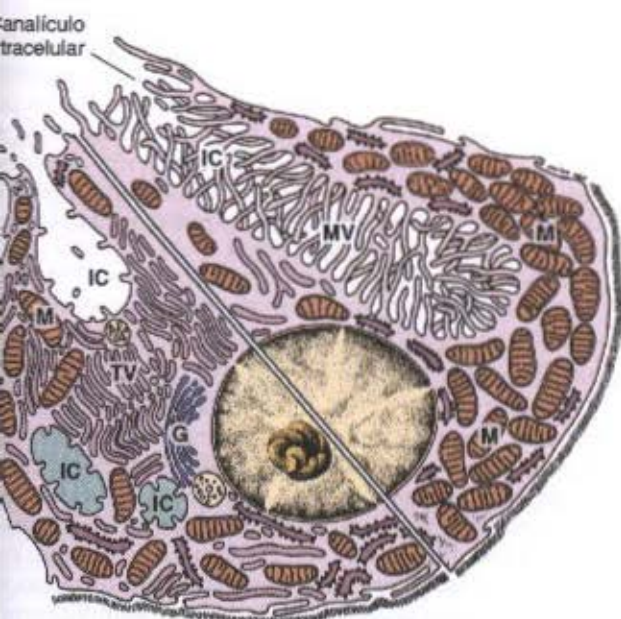



Fig. 15.15 Diagrama composto de uma célula parietal, mostrando as diferenças estruturais existentes entre uma célula em repouso **(esquerda)** e uma célula ativa **(direita)**. Notar que as estruturas tubulovesiculares (TV) no citoplasma da célula em repouso se fundem para formar os microvilos (MV) que preenchem o canalículo intracelular (IC). G, complexo de Golgi; M, mitocôndria; MV, microvilos. (Baseado no trabalho de Ito S, Schofield GC. *J Cell Biol* 1974;63:364.)

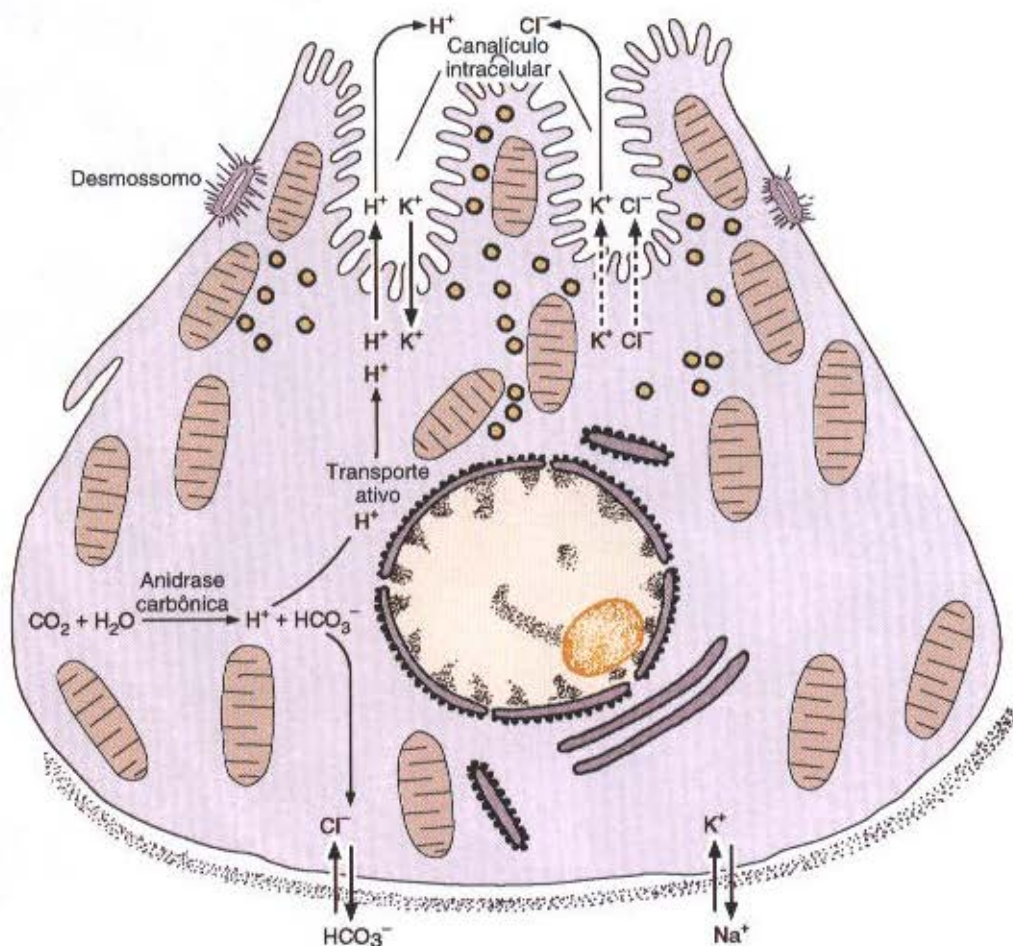



Fig. 15.16 Diagrama de uma célula parietal mostrando os principais passos na síntese do ácido clorídrico. Sob a ação da enzima anidrase carbônica, CO_2 e água produzem o ácido carbônico (H_2CO_3). Este ácido dissocia-se em um íon bicarbonato (HCO_3^-) e um próton H^+, o qual é bombeado para a luz do estômago em troca de um potássio (K^+), por meio de uma ATPase H^+/K^+ (bomba gástrica). A célula ativada secreta KCl passivamente; o K^+ é trocado pelo H^+, enquanto o Cl^- é importante para a formação do HCl no exterior da célula. A elevada concentração intracelular de K^+ é mantida pela bomba de Na^+/K^+ localizada na membrana basal. O íon bicarbonato é trocado pelo Cl^- na membrana basal e retorna ao sangue, sendo responsável por uma elevação detectável no pH sanguíneo durante a digestão. Este íon é utilizado pelas células mucosas superficiais para síntese do muco protetor da parede do estômago.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em casos de **gastrite atrófica**, tanto células parietais quanto zimogênicas são muito menos numerosas, e o suco gástrico possui pouca ou nenhuma atividade de ácido ou pepsina. Em humanos, células parietais são produtoras do **fator intrínseco**, uma glicoproteína que se liga avidamente à vitamina B_{12}. Em outras espécies, no entanto, o fator intrínseco pode ser produzido por outras células.

O complexo de vitamina B_{12} e fator intrínseco é absorvido por pinocitose pelas células do íleo – o que explica por que a perda do fator intrínseco pode levar à deficiência de vitamina B_{12}. Esta condição resulta em uma desordem no mecanismo de formação de eritrócitos conhecida como **anemia perniciosa**, geralmente causada por **gastrite atrófica**. Em uma certa porcentagem dos casos, a anemia perniciosa parece ser uma doença auto-imune porque anticorpos contra proteínas da célula parietal são freqüentemente detectados no sangue de pacientes com esta doença.

A atividade secretora de células parietais é estimulada por vários mecanismos, como o estímulo parassimpático (terminações nervosas colinérgicas), histamina e um polipeptídio denominado **gastrina**. Gastrina e histamina são potentes estimulantes da produção de ácido clorídrico, sendo ambos secretados pela mucosa gástrica. A gastrina também possui um efeito trófico na mucosa gástrica, estimulando o seu crescimento.

CÉLULAS ZIMOGÊNICAS

Células zimogênicas predominam na região inferior das glândulas gástricas (Figs. 15.11 e 15.13) e possuem todas as características de células que sintetizam e exportam proteínas. Sua basofilia deve-se ao retículo endoplasmático rugoso abundante. Os grânulos em seu citoplasma contêm a enzima inativa **pepsinogênio**. O precursor pepsinogênio é rapidamente convertido na enzima proteolítica **pepsina** após ser secretado no ambiente ácido do estômago. Existem sete pepsinas diferentes no suco gástrico humano, que são endoproteases de especificidade relativamente ampla,

Tabela 15.1 Principais células enteroendócrinas do trato digestivo

Tipo Celular e Localização	Hormônio Produzido	Efeito Principal
A - estômago	Glucagon	Glicogenólise hepática
G - piloro	Gastrina	Estimula a secreção gástrica ácida
S - intestino delgado	Secretina	Secreção pancreática rica em bicarbonato (alcalina) e em água
K - intestino delgado	Polipeptídio inibidor gástrico (GIP)	Inibe a secreção de HCl pelo estômago
L - intestino delgado	Glicentina (similar ao glucagon)	Glicogenólise hepática
I - intestino delgado	Colecistoquinina	Secreção de enzimas pancreáticas. Contração da vesícula biliar
D - piloro, duodeno	Somatostatina	Inibição localizada de outras células enteroendócrinas
Mo - intestino delgado	Motilina	Aumenta a motilidade intestinal
EC - trato digestivo	Serotonina, substância P	Aumenta a motilidade intestinal
D_1 - trato digestivo	Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)	Eliminação de água e íons. Aumenta a motilidade intestinal

tivas em pH menor que 5. Em humanos, as células zimo-ênicas também produzem a enzima **lipase**.

ÉLULAS ENTEROENDÓCRINAS

élulas enteroendócrinas são encontradas principalmen- próximo da base das glândulas gástricas (Figs. 15.17 e 5.18). Diversos produtos de células enteroendócrinas no ato gastrointestinal estão mostrados na Tabela 15.1. No ndo do estômago, **5-hidroxitriptamina** (serotonina) é um os principais produtos de secreção. Outras células ente-oendócrinas (células D) secretam **somatostatina**, que ini- a liberação de alguns outros hormônios, inclusive de astrina (secretada pelas células G).

APLICAÇÃO MÉDICA

Alguns tumores originados destas células, denominados **carcinóides**, são responsáveis por uma superprodução de serotonina. A serotonina aumenta a motilidade gástrica, mas níveis elevados deste hormônio/neurotransmissor têm sido relacionados com vasoconstricção e lesão da mucosa.

loro

piloro possui fossetas gástricas profundas, nas quais as **ândulas pilóricas** tubulosas simples ou ramificadas se rem. Comparada à região da cárdia, a região pilórica ssui fossetas mais longas e glândulas mais curtas (Fig. .19). Estas glândulas secretam muco, assim como quan-dades apreciáveis da enzima lisozima. A região pilórica ssui muitas células enteroendócrinas secretoras de gas-na, intercaladas com células mucosas.

utras Camadas do Estômago

submucosa é composta por tecido conjuntivo denso ntendo vasos sanguíneos e linfáticos; além das células ualmente encontradas no tecido conjuntivo, está filtrada por células linfóides e macrófagos. A camada **uscular** é composta por fibras musculares lisas orientadas em três direções principais. A camada externa é longitudinal, a média é circular e a interna é oblíqua. No piloro, a camada média encontra-se muito mais espessa para formar o **esfíncter pilórico**. O estômago é revestido por uma membrana **serosa** delgada.

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o sítio terminal de digestão dos alimentos, absorção de nutrientes e secreção endócrina.

Os processos de digestão são completados no intestino delgado, onde os nutrientes (produtos da digestão) são absorvidos pelas células epiteliais de revestimento. O intestino delgado é relativamente longo – aproximadamente 5 m – e consiste em três segmentos: **duodeno**, **jejuno** e **íleo**, os quais possuem muitas características em comum que serão discutidas em conjunto.

Membrana Mucosa

A mucosa do intestino delgado apresenta várias estruturas que aumentam sua superfície, aumentando assim a área disponível para absorção de nutrientes. Quando observado a olho nu, o revestimento do intestino delgado apresenta uma série de pregas permanentes, ***plicae circularis*** (**válvulas de Kerckring**), em forma semilunar, circular ou espiral, que consistem em dobras da mucosa e submucosa. Estas pregas são mais desenvolvidas no jejuno e, embora estejam freqüentemente presentes no duodeno e íleo, não são características destes órgãos. Já as **vilosidades intestinais** ou **vilos** são projeções alongadas da mucosa (epitélio e lâmina própria) com cerca de 0,5-1,5 mm de comprimento, em direção ao lúmen do intestino delgado. No duodeno possuem forma de folhas, gradualmente assumindo forma de dedos à medida que se aproximam do íleo (Figs. 15.20, 15.24 e 15.27). Entre os vilos existem pequenas aberturas de glândulas tubulares simples denominadas **glândulas intestinais** (também chamadas de **criptas**), ou **glândulas de Lieberkühn** (Figs. 15.20 e 15.27).

O epitélio dos vilos se continua com aquele das glândulas. As glândulas intestinais possuem células-tronco, algumas células absortivas, células caliciformes, células de Paneth e células enteroendócrinas.

Fig. 15.17 Micrografia eletrônica de um corte de glândula gástrica na região do fundo do estômago. Observar o lúmen e as célul parietais, contendo muitas mitocôndrias; células zimogênicas, com retículo endoplasmático rugoso extenso; e células enteroend crinas, com grânulos de secreção basais. × 5.300.

ig. 15.18 Micrografia eletrônica de uma célula enteroendócrina do tipo aberto) do duodeno humano. Observar os microvilos em eu ápice. × 6.900. (Cortesia de AGE Pearse.)

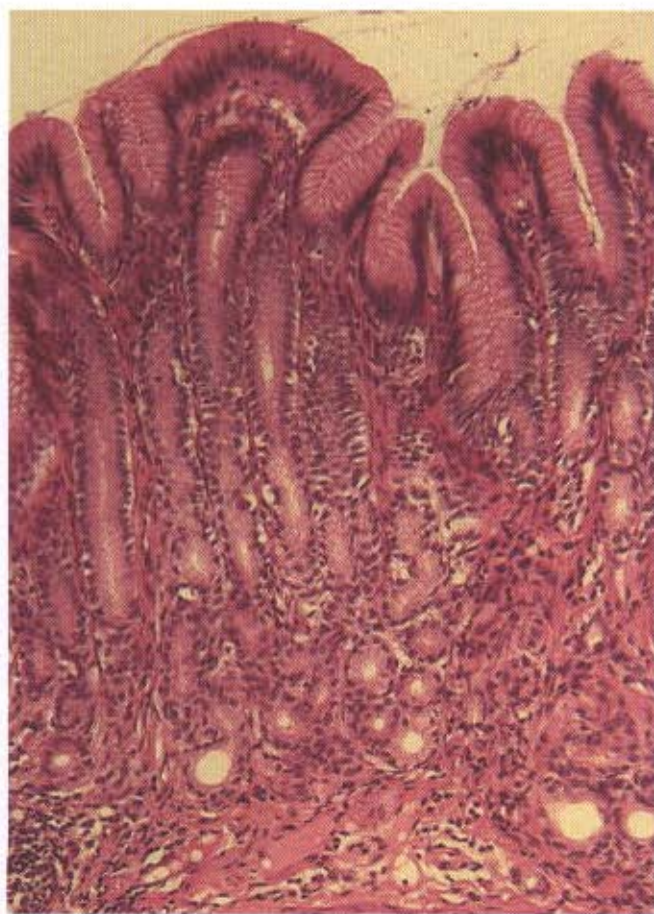



Fig. 15.19 Fotomicrografia de um corte da região pilórica do estômago. Observar as fossetas gástricas profundas com glândulas pilóricas curtas. Coloração hematoxilina e eosina. Aumento pequeno. (Obtida por M.F. Santos.)

Células absortivas são células colunares altas, cada uma om um núcleo oval em sua porção basal. No ápice de cada élula existe uma camada homogênea denominada **borda striada** ou **borda em escova** (Fig. 15.21). Quando observa-a ao microscópio eletrônico, a borda estriada é vista como ma camada de **microvilosidades** densamente agrupadas Figs. 15.22 e 15.23). Cada microvilosidade é uma protrusão ilíndrica do citoplasma apical, aproximadamente 1 μm em ltura por 0,1 μm de diâmetro, que consiste em membrana elular envolvendo um eixo de microfilamentos de actina ssociados a outras proteínas do citoesqueleto (Figs. 15.22 e 5.24). Estima-se que cada célula absortiva possua em méia 3.000 microvilosidades, e que 1 mm² de mucosa conteha cerca de 200 milhões destas estruturas.

A presença de pregas, vilosidades e microvilosidades umenta muito a superfície de revestimento intestinal – ma característica importante num órgão onde a absorção corre tão intensamente. Calcula-se que as pregas aumenem a superfície intestinal em cerca de 3 vezes, as vilosidaes aumentem em 10 vezes e as microvilosidades aumenem em cerca de 20 vezes a superfície. Em conjunto, estes rocessos são responsáveis por um aumento de aproximaamente 600 vezes na superfície intestinal, resultando uma área aproximada de 200 m².

A função mais importante das células colunares intestinais é absorver as moléculas nutrientes produzidas durante a digestão. Enzimas como as dissacaridases e dipeptidases secretadas pelas células absortivas e unidas às microvilosidades na borda em escova hidrolisam os dissacarídeos e dipeptídios em monossacarídeos e aminoácidos, que são facilmente absorvidos por meio de transporte ativo secundário. A digestão lipídica ocorre principalmente como resultado da ação conjunta da lipase pancreática e bile. Em humanos, grande parte da absorção lipídica ocorre no duodeno e no jejuno proximal. As Figs. 15.25 e 15.26 ilustram conceitos atuais sobre este processo de absorção.

APLICAÇÃO MÉDICA

Deficiências de dissacaridases têm sido descritas em doenças humanas caracterizadas por distúrbios digestivos. Algumas destas deficiências enzimáticas parecem ter uma origem genética. A absorção de nutrientes também se encontra muito prejudicada em doenças marcadas pela atrofia da mucosa intestinal, causadas por infecções ou deficiências nutricionais, gerando a síndrome da má-absorção.

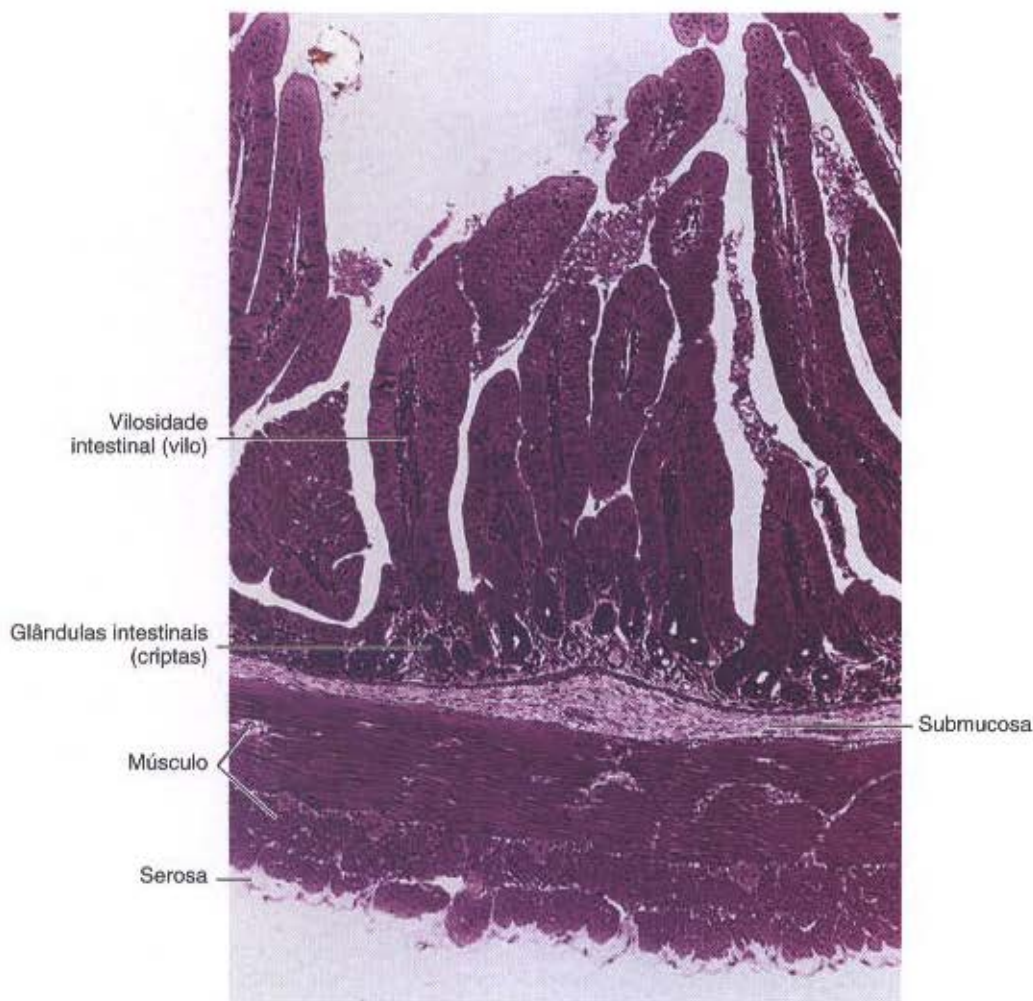



Fig. 15.20 Fotomicrografia do intestino delgado. Observar as vilosidades, glândulas intestinais, submucosa, camada muscular e serosa. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento pequeno.

Células caliciformes estão distribuídas entre as células absortivas (Figs. 15.21 e 15.27). Elas são menos abundantes no duodeno e aumentam em número em direção ao íleo. Estas células produzem glicoproteínas ácidas do tipo **mucina** que são hidratadas e formam ligações cruzadas entre si para originar o muco, cuja função principal é proteger e lubrificar o revestimento do intestino.

Células de Paneth, localizadas na porção basal das glândulas intestinais, são células exócrinas com grandes grânulos de secreção eosinofílicos em seu citoplasma apical. Pesquisadores, por meio de técnica imuno-histoquímica, observaram **lisozima** – uma enzima capaz de digerir a parede de algumas bactérias – no interior dos grânulos de secreção destas células (Figs. 15.27 a 15.30). Devido à sua atividade antibacteriana, a lisozima pode desempenhar um papel no controle da flora intestinal.

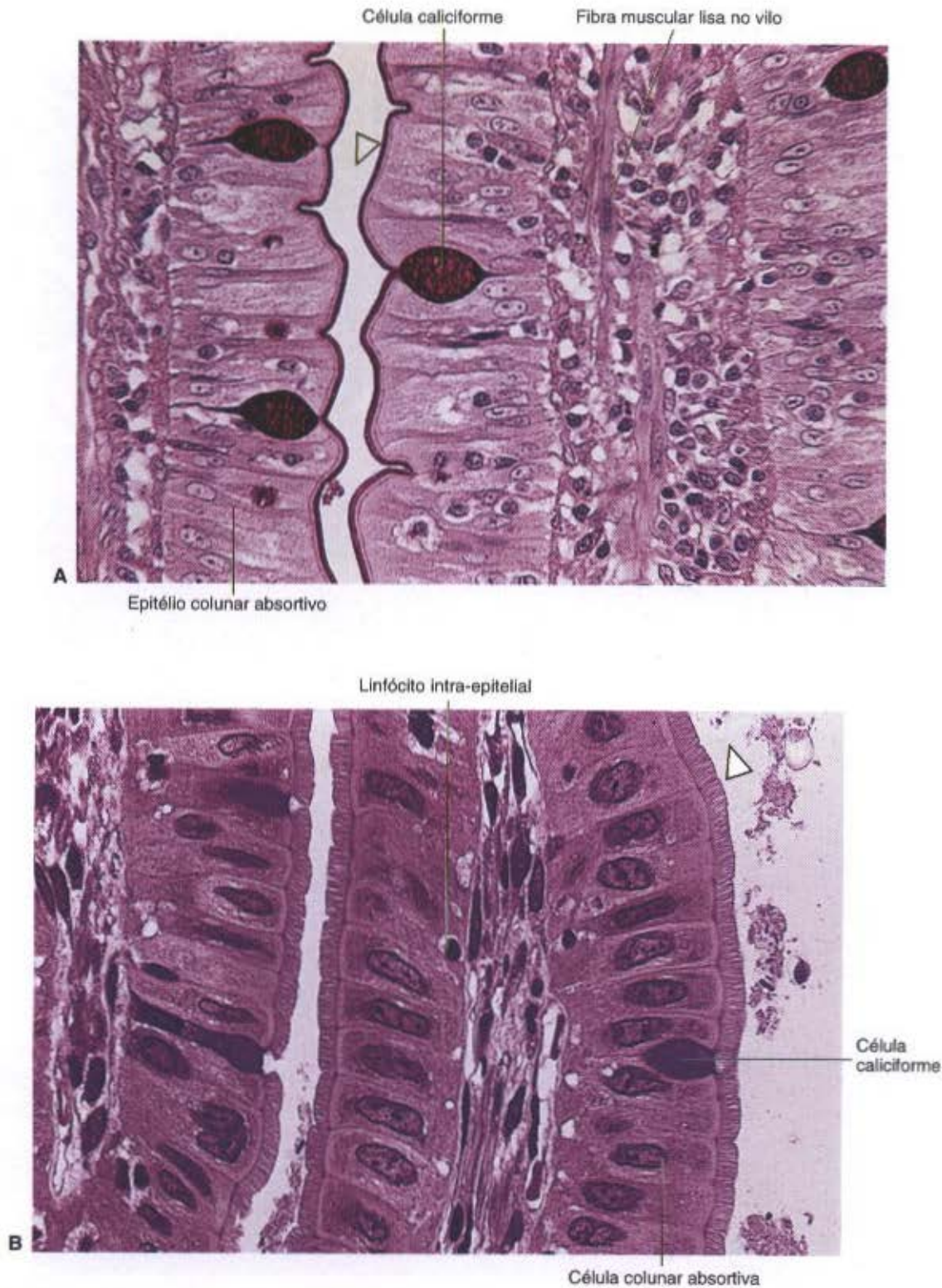
Células M (**microfold**) são células epiteliais especializadas que recobrem folículos linfóides das **placas de Peyer**, localizadas no íleo. Estas células são caracterizadas pela presença de numerosas invaginações basais contendo muitos linfócitos e células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos. Células M podem captar antígenos por endocitose e transportá-los para os macrófagos e células linfóides subjacentes, as quais migram então para outros compartimentos do sistema linfóide (nódulos), onde respostas imunológicas contra estes antígenos são iniciadas. Células M representam, portanto, um elo importante na defesa imunológica intestinal (Figs. 15.31 a 15.33). A lâmina basal sob as células M é descontínua, facilitando o trânsito de células entre o tecido conjuntivo e as células M (Figs. 15.32 e 15.33).

A extensa superfície mucosa do trato gastrointestinal está exposta a muitos microrganismos potencialmente invasivos. Imunoglobulinas da classe IgA (discutida anteriormente), presentes nas secreções, são sintetizadas por plasmócitos e formam a primeira linha de defesa. Outro mecanismo protetor é formado pelas junções intercelulares oclusivas que fazem da camada de células epiteliais uma barreira para a penetração de microrganismos. Adicionalmente e, provavelmente, servindo como a principal barreira protetora, o trato gastrointestinal também possui macrófagos e um número muito grande de linfócitos (Fig. 15.33), localizados tanto na mucosa quanto na submucosa. Juntas, estas células formam o tecido linfóide associado ao trato digestivo.

Linfócito intra-epitelial

Célula caliciforme

B

Célula colunar absortiva

. 15.21 Fotomicrografia do epitélio de revestimento do intestino delgado. **A:** Células epiteliais colunares com borda em escova beças de seta) intercaladas com células caliciformes secretoras de muco. Coloração pelo ácido periódico de Schiff e hematoxilina, evidencia as glicoproteínas presentes no muco e na borda em escova. Aumento médio. **B:** Numerosas células absortivas com s bordas em escova e os limites intercelulares claramente visíveis. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento gran-

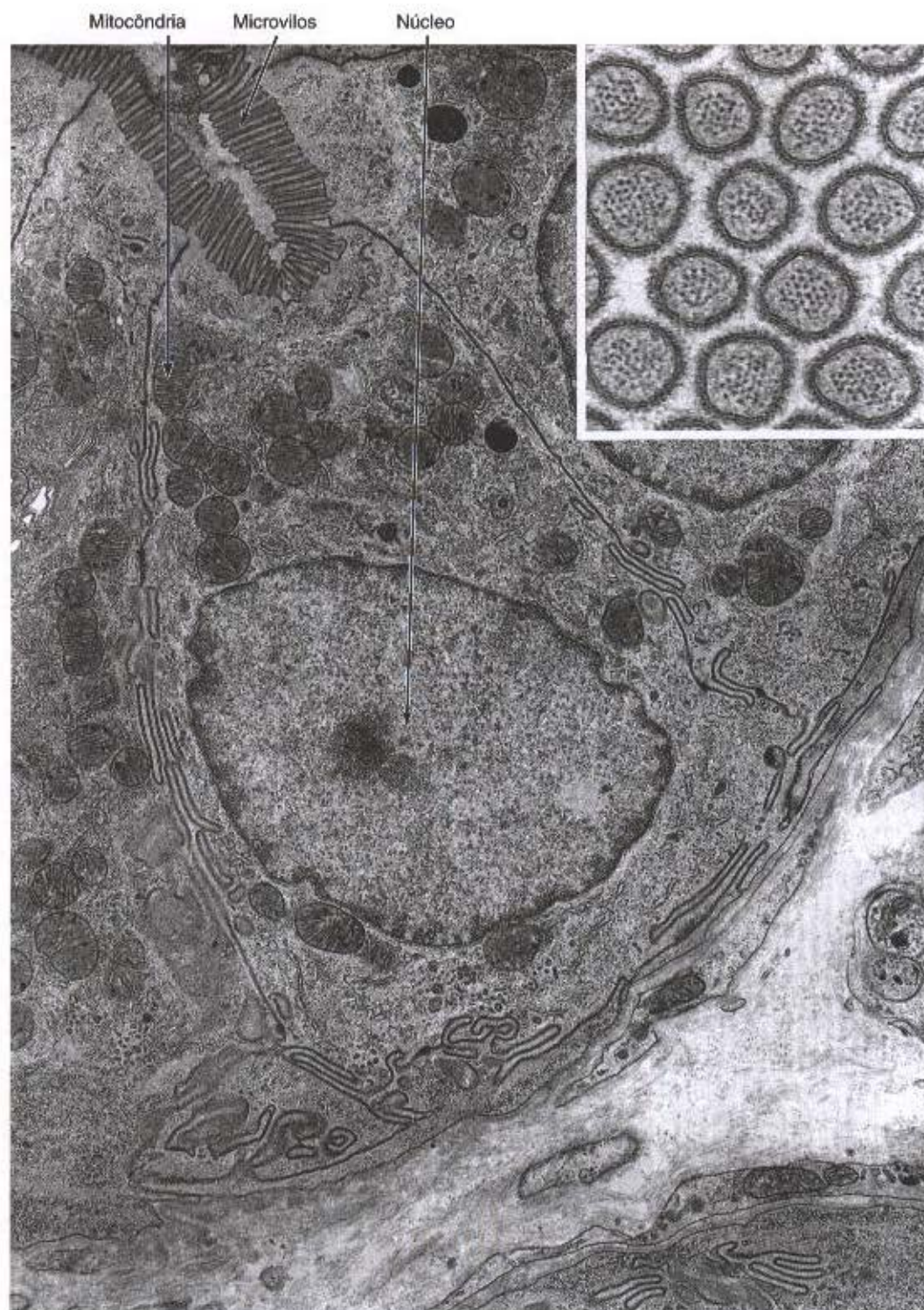
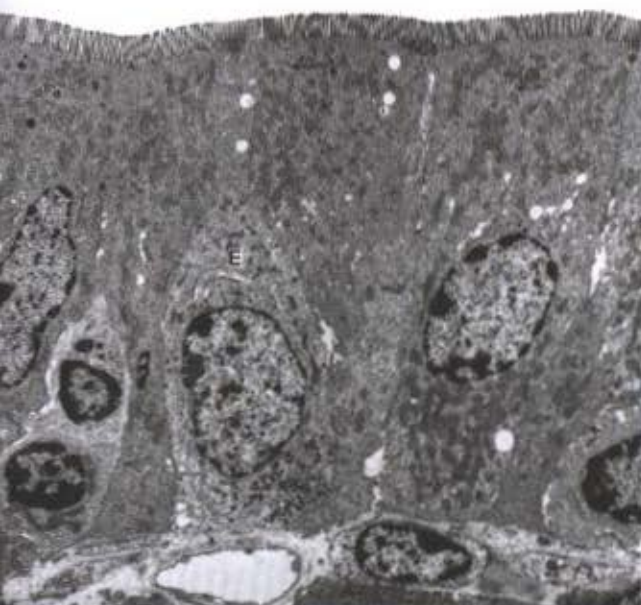
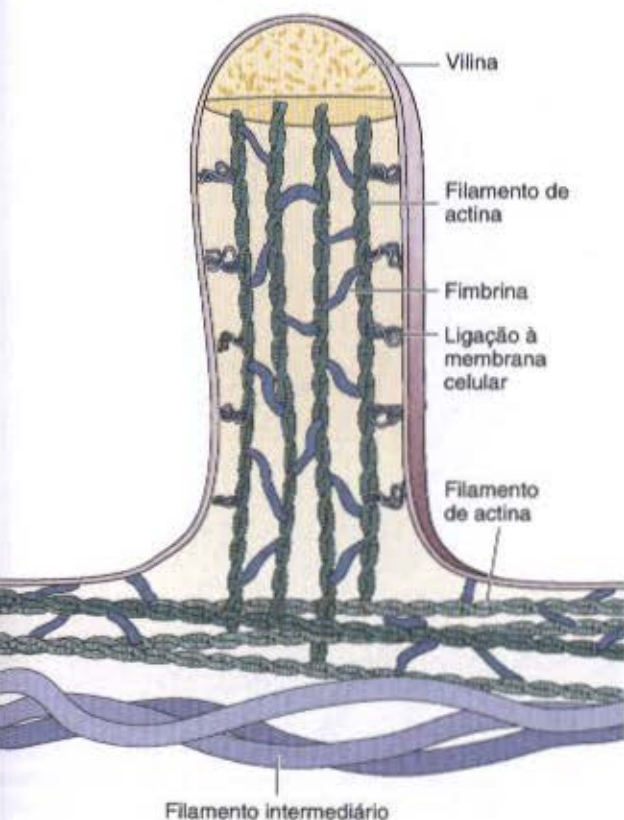



Fig. 15.22 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial absortiva do intestino delgado. Observe o acúmulo de mitocôndrias em seu pólo apical. A superfície luminal está coberta de microvilosidades (mostradas em corte transversal no detalhe). No detalhe observa-se que os microfilamentos de actina, cortados transversalmente, constituem a principal característica estrutural no centro do microvilo. × 6.300. (Cortesia de KR Porter.)

g. 15.23 Micrografia eletrônica do epitélio do intestino delga-. Microvilos abundantes no pólo apical das células podem ser servados, formando a borda em escova. À esquerda observam-dois linfócitos atravessando o epitélio. No centro, uma célula teroendócrina (E) com seus grânulos de secreção basais. × 50.

. 15.24 Estrutura de um microvilo. Um citoesqueleto de mi-filamentos de actina associados com outras proteínas mantém rma do microvilo. Os microfilamentos de actina são contínu-com os microfilamentos da trama terminal, que também con-filamentos intermediários. Perceber que, nesta localização, microfilamentos de actina exercem função estrutural e não es-relacionados com o movimento, como geralmente acontece. a exercer esta função de suporte, a actina está associada a pro-as que unem os filamentos entre si e à membrana celular.

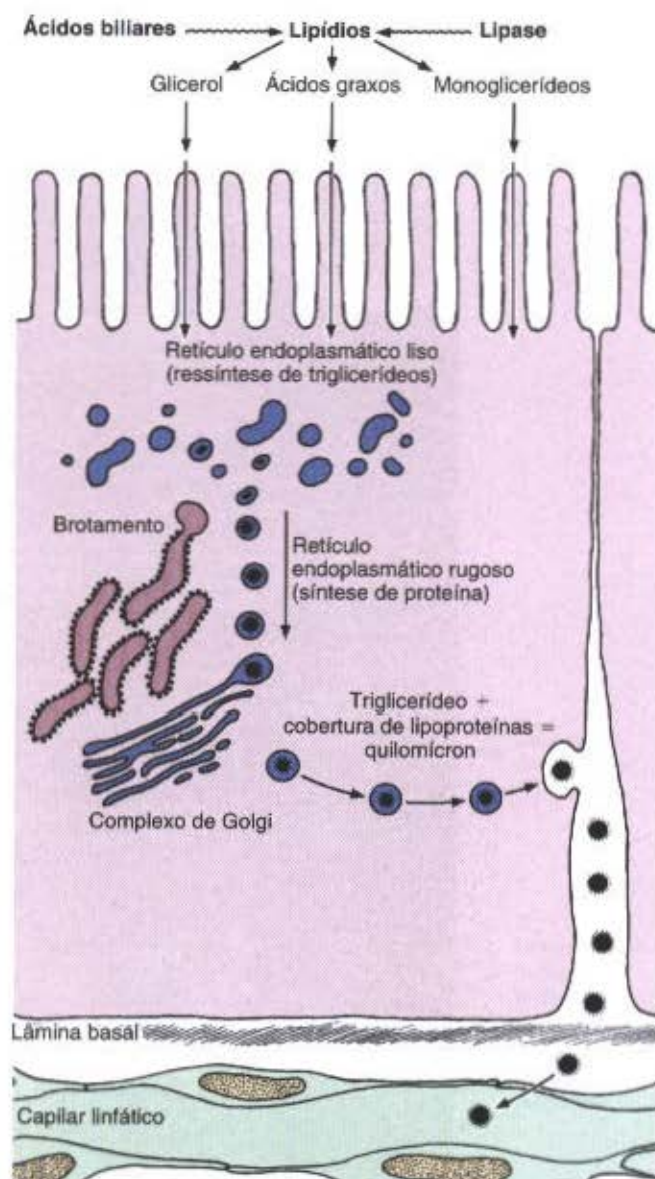



Fig. 15.25 Absorção lipídica no intestino delgado. A enzima lipase promove a hidrólise de lipídios em monoglicerídeos e ácidos graxos no lúmen intestinal. Estes compostos estão estabilizados em uma emulsão pela ação dos ácidos biliares. Os produtos da hidrólise cruzam a membrana das microvilosidades passivamente ou com auxílio de proteínas transportadoras (dependendo do tamanho da molécula) e são coletados nas cisternas do retículo endoplasmático liso, onde os triglicerídeos são novamente sintetizados. Estes triglicerídeos são circundados por uma camada delgada de proteínas, formando partículas denominadas quilomícrons (0,2-1 μm de diâmetro). Os quilomícrons são transferidos para o complexo de Golgi e migram então para a membrana lateral, onde são liberados por exocitose. Muitos quilomícrons vão para a linfa; poucos vão para a circulação sanguínea. Os ácidos graxos de cadeia longa (> C12) seguem principalmente para os vasos linfáticos. Ácidos graxos com menos de 10-12 átomos de carbono não são reesterificados a triglicerídeos, difundem-se para fora da célula e dirigem-se para os vasos sanguíneos. (Baseado nos resultados de Friedman HI, Cardell RR Jr: *Anat Rec* 1977;188:77.)

Fig. 15.26 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial do intestino na fase de absorção lipídica. Observar o acúmulo de gotículas lipídicas em vesículas do retículo endoplasmático liso localizadas no pólo apical. Estas vesículas fundem-se próximo do núcleo, formando gotículas lipídicas maiores que migram lateralmente, cruzam a membrana celular e vão para o espaço extracelular (setas). × 5.000. (Cortesia de HI Friedman.)

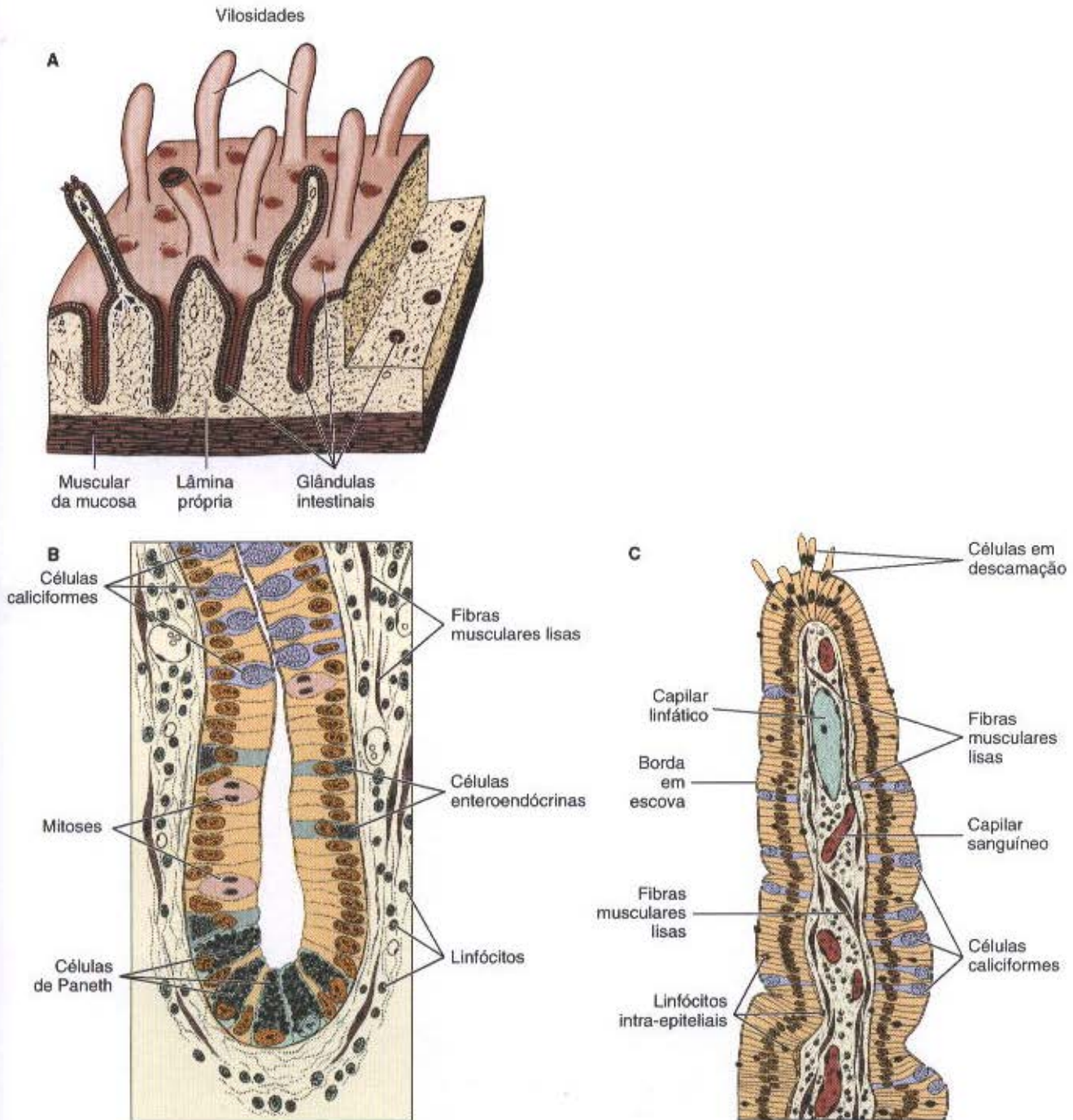



Fig. 15.27 Diagramas ilustrando a estrutura do intestino delgado. **A:** O intestino delgado em aumento pequeno. No vilo da esquerda, observar a descamação de células epiteliais. Devido à atividade mitótica constante das células localizadas nas glândulas de fundo cego e migração destas células em direção à superfície (setas pontilhadas), o epitélio intestinal é constantemente renovado. Observar as glândulas intestinais de Lieberkühn. **B:** As glândulas intestinais são revestidas por epitélio intestinal e células caliciformes (porção superior). Na porção inferior, células epiteliais imaturas são freqüentemente observadas em mitose; observar também a presença de células de Paneth e células enteroendócrinas. À medida que células imaturas migram para cima, elas se diferenciam e desenvolvem microvilos, observados como uma borda em escova (Fig. 15.23). Proliferação e diferenciação celular ocorrem simultaneamente no fundo destas glândulas. **C:** O topo de uma vilosidade mostrando o revestimento epitelial colunar com sua borda em escova e um número moderado de células caliciformes. Capilares sanguíneos, um capilar linfático, células musculares lisas e linfócitos podem ser observados no eixo de tecido conjuntivo do vilo. Um grande número de linfócitos está na camada epitelial. Células estão sendo descamadas na superfície do vilo. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

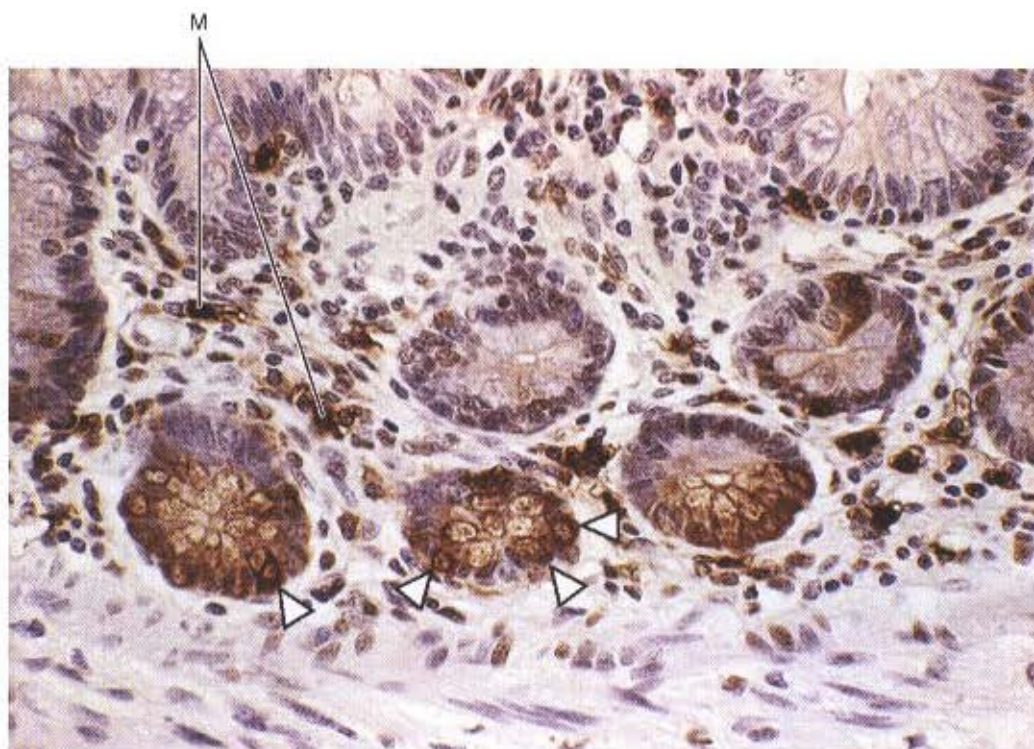



Fig. 15.28 Preparação histológica para demonstração da presença de lisozima em células de Paneth do intestino delgado (cabeças de seta) por meio de imuno-histoquímica e em macrófagos do tecido conjuntivo (M). Lisozima é uma enzima lítica envolvida na regulação da flora intestinal. Aumento médio.

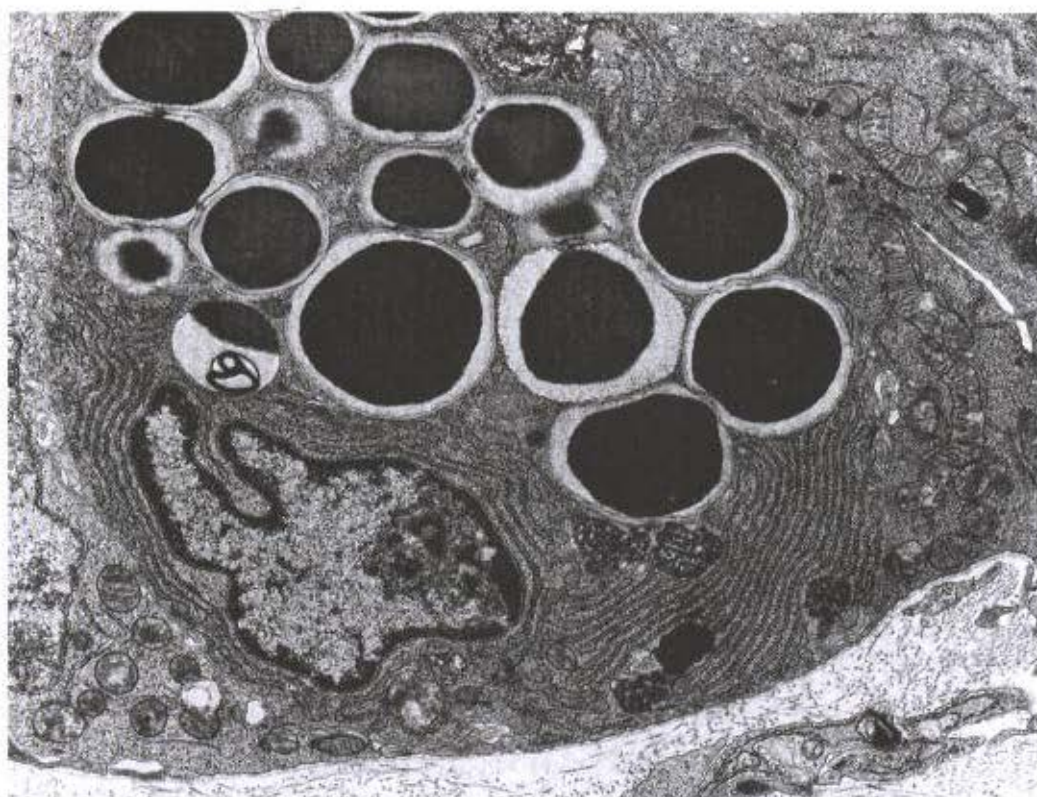
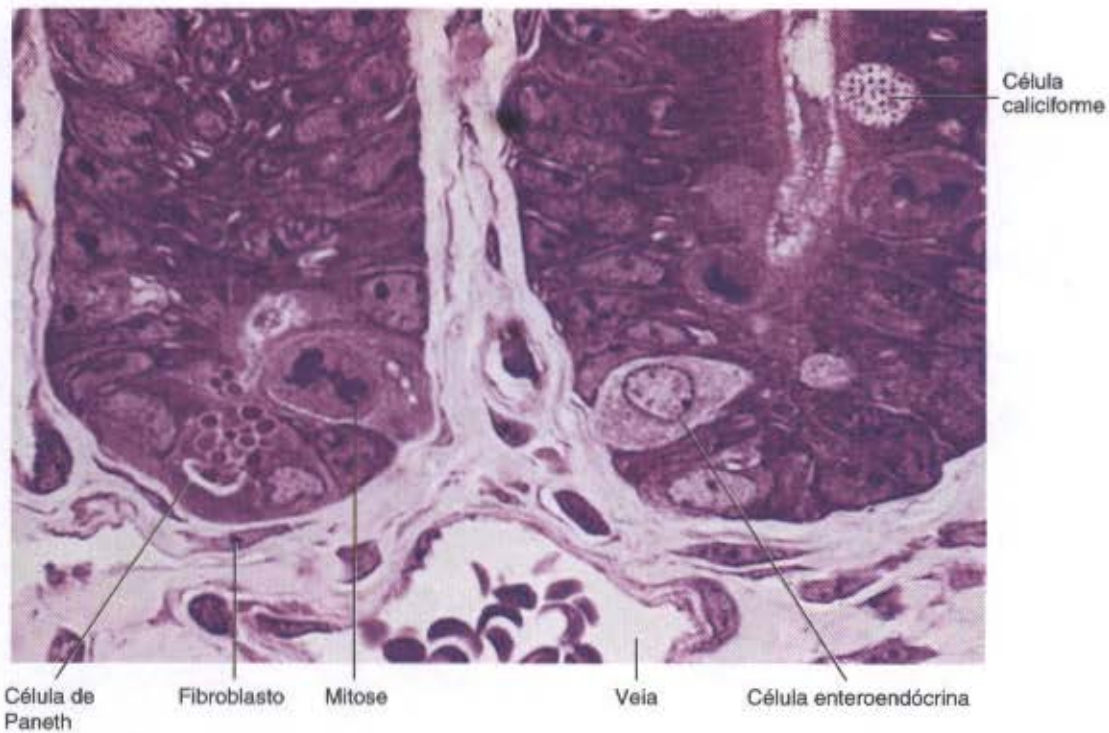
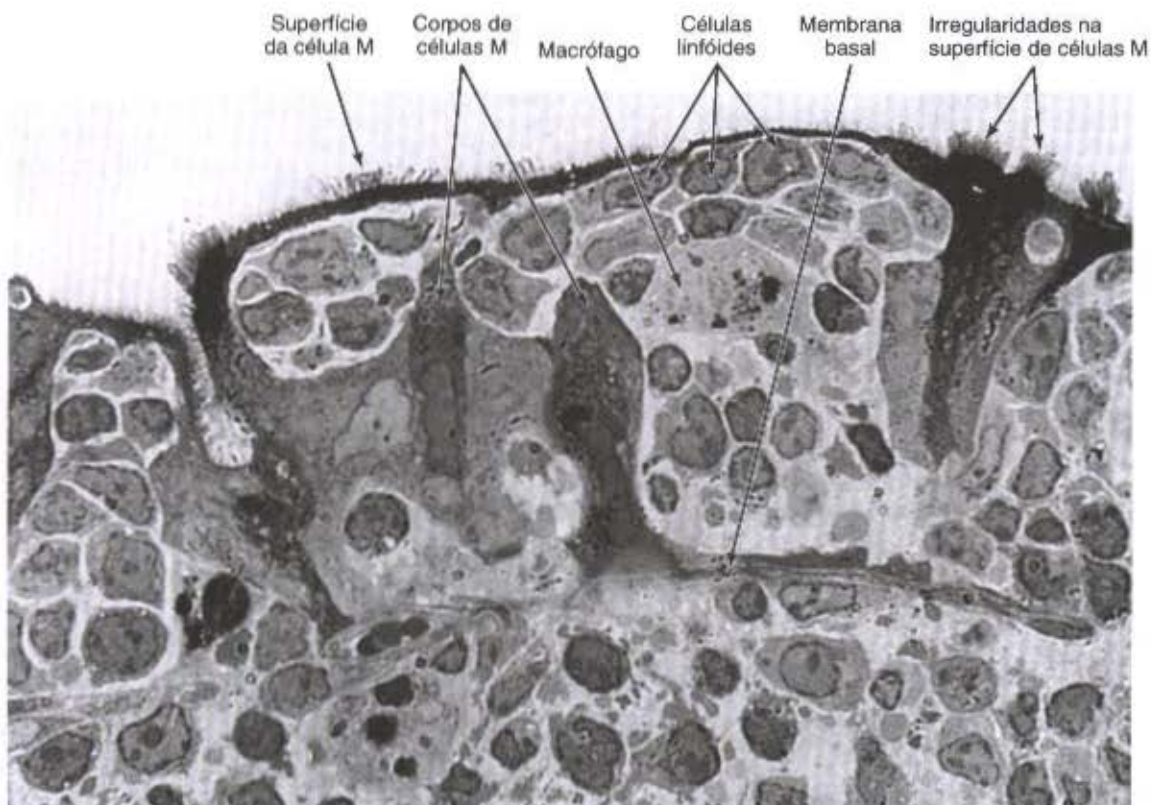



Fig. 15.29 Micrografia eletrônica de uma célula de Paneth. Observar o núcleo basal com nucléolo proeminente, retículo endoplasmático rugoso abundante e grânulos de secreção grandes com um centro protéico e um halo claro formado por material rico em polissacarídeos. Estes grânulos contêm lisozima. × 3.000.

ig. 15.30 Fotomicrografia da porção basal de duas glândulas (criptas) do intestino delgado. Observar célula enteroendócrina, célula e Paneth, célula caliciforme e uma célula em mitose.

g. 15.31 Fotomicrografia de uma região do intestino onde um nódulo linfóide está recoberto pela mucosa intestinal. Observar a resença de células M que formam um compartimento especial contendo células linfóides. Um macrófago (célula apresentadora de tígenos) está também neste compartimento. (Cortesia de M Neutra.)

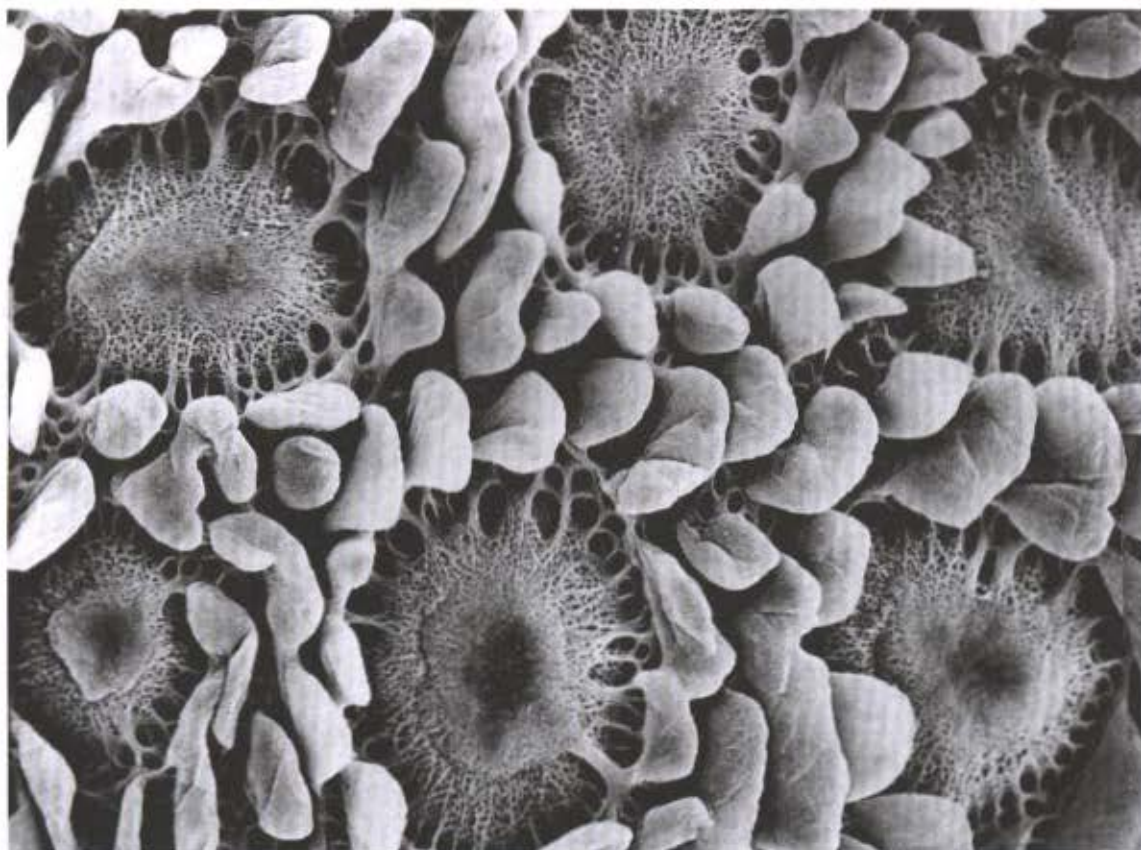



Fig. 15.32 Micrografia eletrônica de varredura da superfície intestinal após remoção do epitélio da mucosa, mostrando a lâmina basal. Observar que esta camada é contínua quando recobre os remanescentes dos vilos intestinais, mas assume uma estrutura semelhante a uma peneira quando recobre os folículos linfóides que constituem as placas de Peyer. Esta configuração facilita o contacto entre os antígenos e as células linfóides, assim como a circulação de células linfóides entre o epitélio e a lâmina própria. (Cortesia de S McClugage.)

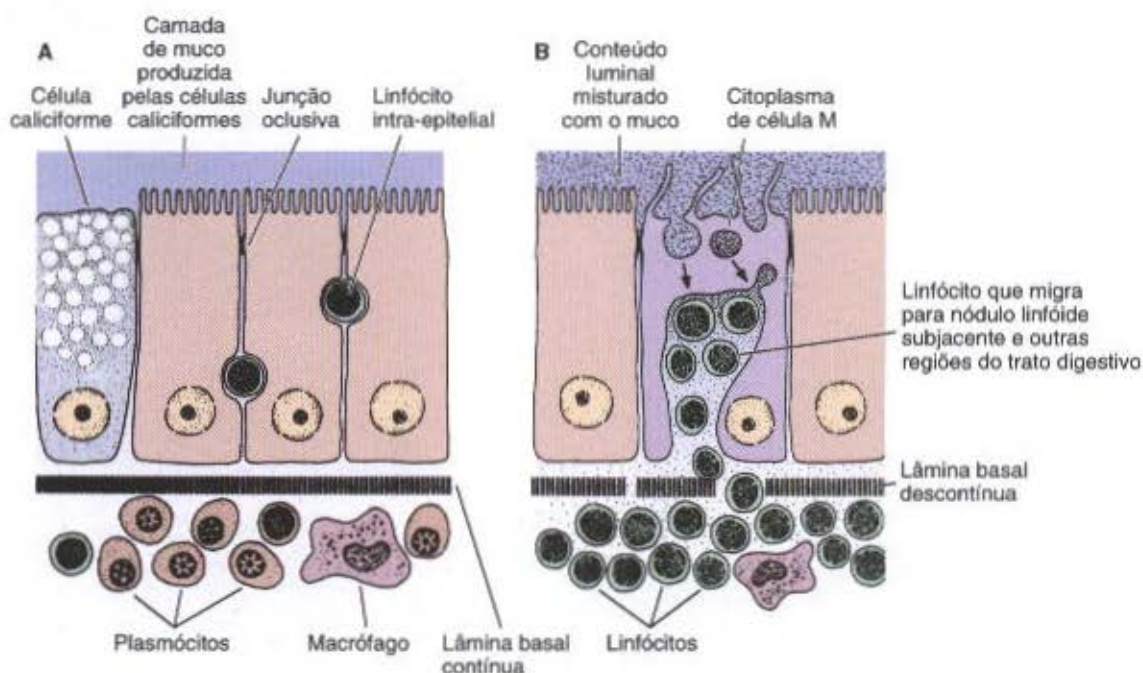



Fig. 15.33 Alguns aspectos da proteção imunológica do intestino. **A:** Uma condição mais freqüente na porção proximal do trato gastrointestinal, como por exemplo no jejuno. Existem muitos plasmócitos secretores de IgA, poucos linfócitos e alguns macrófagos. Observe os linfócitos no epitélio de revestimento, mas localizados externamente às células epiteliais, abaixo das junções oclusivas. **B:** Uma condição mais freqüente no íleo, onde agregados de linfócitos estão presentes abaixo de células M. A célula M transfere o material exógeno (microrganismos e macromoléculas) para linfócitos e macrófagos localizados profundamente nas suas cavidades intracelulares. Os linfócitos propagam esta informação recebida a partir do material exógeno para outras regiões do trato digestivo, provavelmente também para outros órgãos, através do sangue e linfa.

élulas Endócrinas do Intestino

lém das células já discutidas, o intestino contém células nplamente distribuídas com características do **sistema uroendócrino difuso**. Os principais resultados obtidos é o momento estão resumidos na Tabela 15.1.

Sob estímulo, estas células liberam seus grânulos de creção por exocitose e os hormônios podem então exer- r efeitos parácrinos (locais) ou endócrinos (via sangue). élulas secretoras de polipeptídios do trato gastrointesti- l podem ser classificadas de duas formas: **tipo aberto**, s quais o ápice da célula apresenta microvilosidades e tá em contacto com o lúmen do órgão (Fig. 15.18), e **tipo chado**, nas quais o ápice da célula está recoberto por itras células epiteliais (Fig. 15.23). No intestino delgado células endócrinas do tipo aberto são mais alongadas que células absortivas vizinhas, possuem microvilosidades regulares na superfície apical e pequenos grânulos de creção no citoplasma. Tem sido sugerido que no tipo erto as microvilosidades podem conter receptores para bstâncias presentes no lúmen do intestino, o que pode- regular a secreção destas células. Embora os conheci- entos sobre a endocrinologia gastrointestinal ainda es- jam bastante incompletos, a atividade do sistema diges- o é claramente controlada pelo sistema nervoso e mo- ılada por um sistema complexo de hormônios peptídi- s produzidos localmente.

imina Própria à Serosa

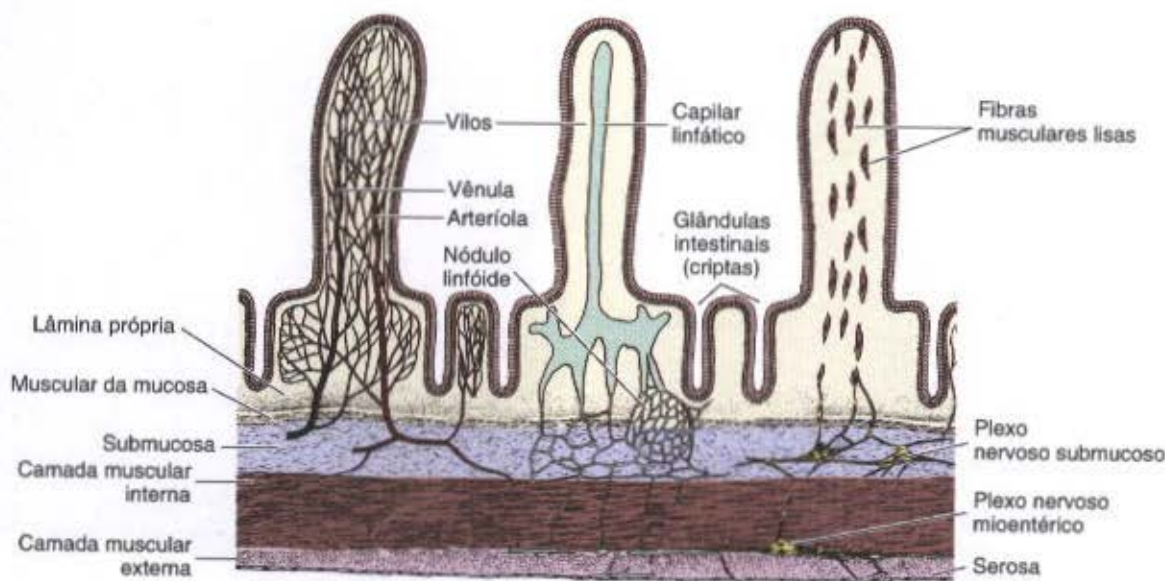
lâmina própria do intestino delgado é composta por te- lo conjuntivo frouxo com vasos sanguíneos e linfáticos, ras nervosas e fibras musculares lisas. A lâmina própria eenche o centro das vilosidades intestinais, onde as célu- s musculares lisas (dispostas verticalmente entre a mus- lar da mucosa e a ponta das vilosidades) são responsáveis los movimentos rítmicos destas vilosidades, importantes ra a absorção dos nutrientes (Figs. 15.27 e 15.34).

A **muscular da mucosa** não apresenta qualquer peculi- aridade neste órgão. A **submucosa** contém, na porção ini- cial do duodeno, grupos de glândulas tubulares enovela- das ramificadas que se abrem nas glândulas intestinais. Estas são as **glândulas duodenais**, ou **glândulas de Brünner** (Fig. 15.35), cujas células secretoras são mucosas. O produto de secreção destas glândulas é distintamente alcalino (pH 8,1-9,3). Este muco protege a mucosa duode- nal contra os efeitos da acidez do suco gástrico e neutrali- za o pH do quimo, aproximando-o do pH ótimo para ação das enzimas pancreáticas.

A lâmina própria e a submucosa do intestino delgado contêm agregados de nódulos linfóides conhecidos como **placas de Peyer**, um importante componente do tecido linfóide associado ao trato digestivo. Cada placa consiste em 10-200 nódulos e é visível a olho nu como uma área oval no lado antimesentérico do intestino. Existem aproxima- damente 30 placas em humanos, a maioria no íleo. Quan- do observada a partir da superfície luminal, cada placa de Peyer aparece como uma área com formato arredondado sem vilosidades na superfície. Em vez de células absortivas, seu epitélio de revestimento consiste em **células M** (Fig. 15.31).

A camada muscular é bem desenvolvida nos intestinos, composta de uma camada circular interna e outra camada longitudinal externa (Fig. 15.36). O aspecto das células musculares lisas nestas camadas em cortes histológicos vai depender do plano de corte (transversal ou longitudinal).

Vasos e Nervos

Os vasos sanguíneos que nutrem o intestino e removem os produtos da digestão penetram na camada muscular e for- mam um grande plexo na submucosa (Fig. 15.34). Da submucosa, ramos se estendem atravessando a muscular da mucosa, lâmina própria e penetram nas vilosidades. Cada vilosidade recebe, de acordo com seu tamanho, um

. 15.34 Circulação sanguínea (esquerda), linfática (centro) e inervação (direita) do intestino delgado. As células musculares lisas ponsáveis pela contração do vilo estão ilustradas à direita.

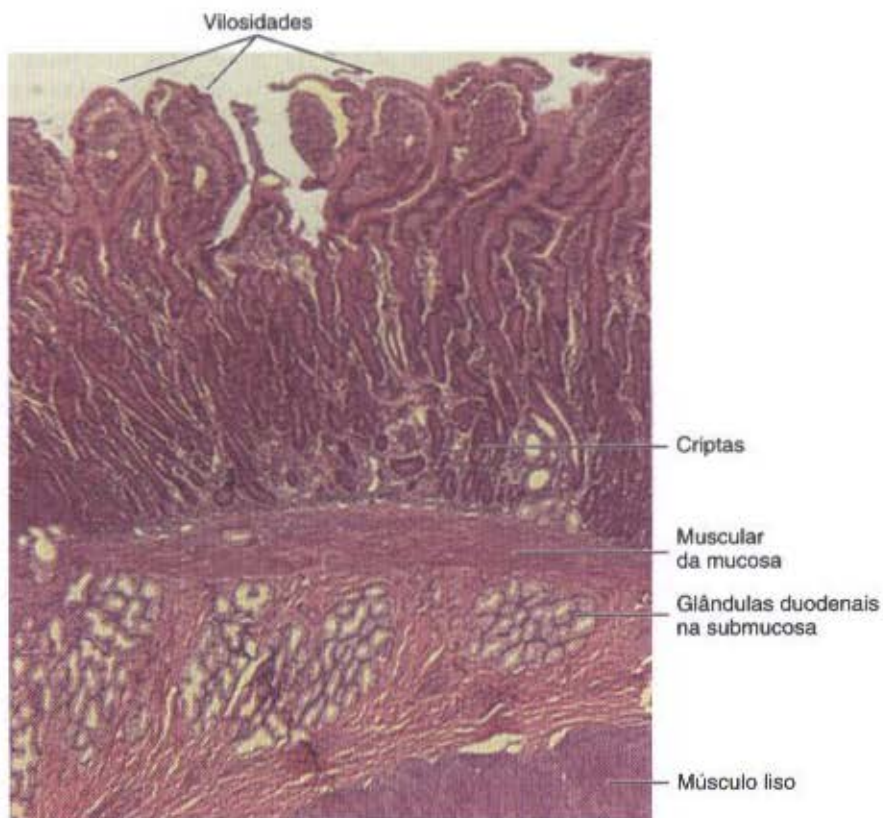



Fig. 15.35 Fotomicrografia do duodeno mostrando vilos, glândulas intestinais (criptas) e glândulas duodenais na submucosa. Coloração hematoxilina e eosina. Aumento pequeno.

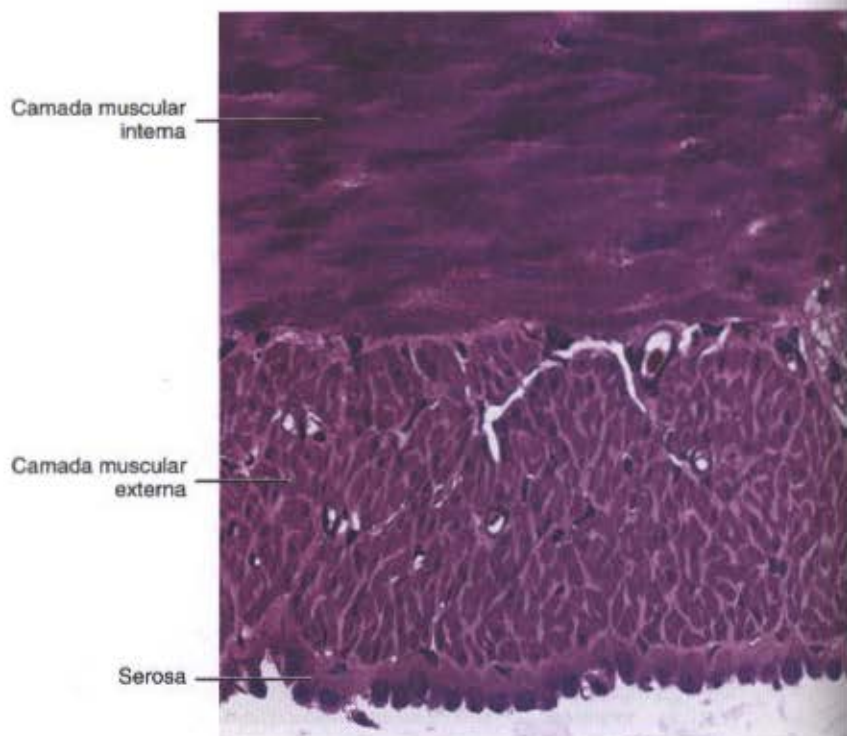



Fig. 15.36 Corte transversal da parede do intestino delgado mostrando duas camadas de músculo liso e a serosa. A camada interna é predominantemente circular, enquanto a externa é longitudinal. A serosa é constituída por uma camada delgada de tecido conjuntivo revestida por mesotélio. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

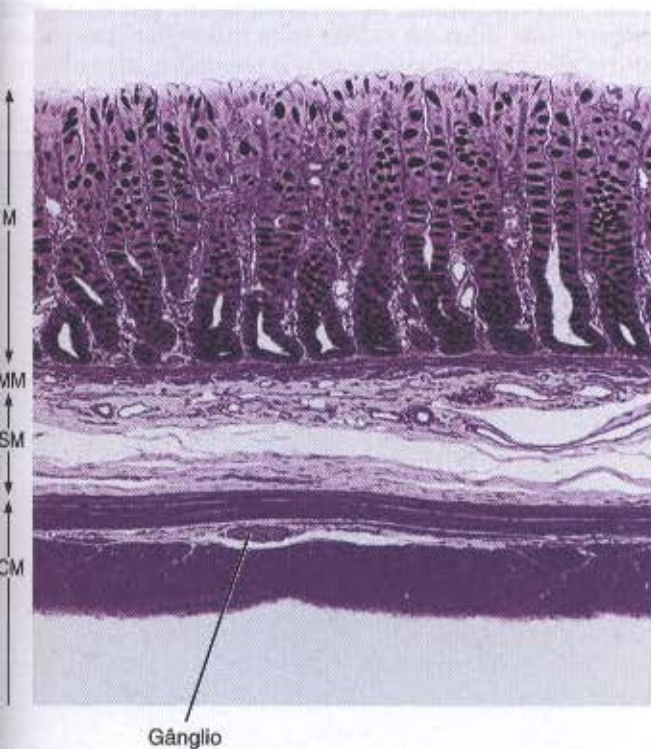
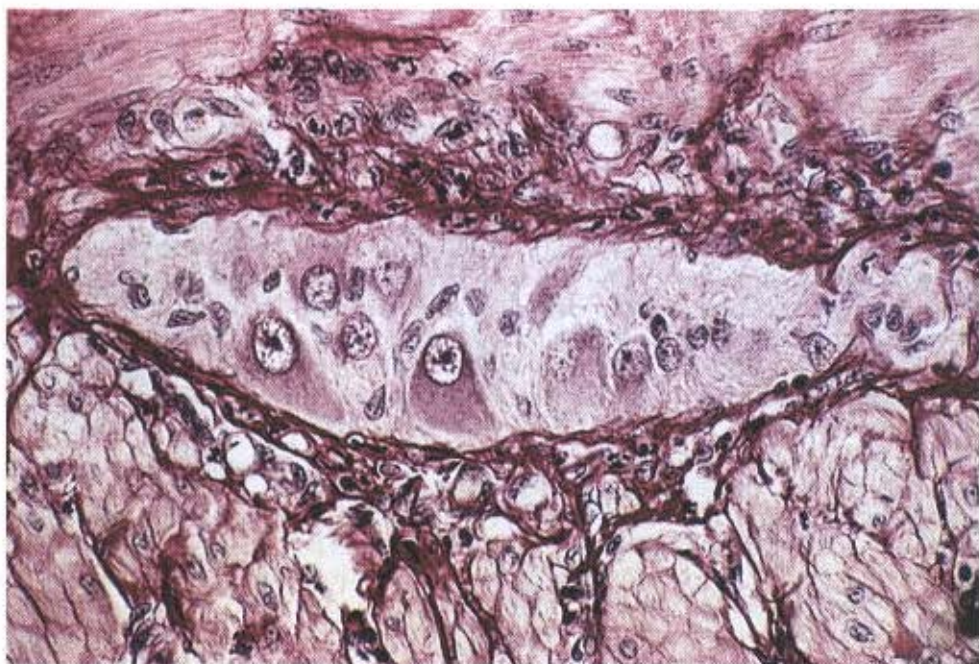
ig. 15.37 Fotomicrografia de um rupo de neurônios (com núcleos randes) e células satélites (com nú-leos pequenos), constituindo um ânglio do plexo mioentérico entre s duas camadas musculares. Obser-e os feixes de fibras colágenas bem orados em vermelho. Coloração icro-sirius e hematoxilina. Aumen-o médio.

ig. 15.38 Fotomicrografia de um corte do intestino grosso com uas várias camadas. Observar a ausência de vilos. M, mucosa; M, muscular da mucosa; SM, submucosa; CM, camada mus-ular. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento equeno.

Fig. 15.39 Corte de uma glândula do intestino grosso mostrando suas células absortivas e caliciformes. Observar que as células caliciformes estão secretando e começam a preencher o lúmen da glândula com sua secreção. Os microvilos nas células absortivas participam do processo de absorção de água. Coloração Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento grande.

ou mais ramos que formam uma rede capilar logo abaixo do epitélio. Na extremidade das vilosidades, uma ou mais vênulas surgem dos capilares e percorrem a direção oposta, alcançando as veias do plexo submucoso. Os vasos linfáticos do intestino surgem como capilares de fundo cego no centro das vilosidades. Estes capilares, apesar de serem maiores que os capilares sanguíneos, são de observação mais difícil porque suas paredes estão tão próximas entre si que parecem estar colabadas. Os capilares linfáticos correm em direção à lâmina própria acima da muscular da mucosa, onde formam um plexo. De lá, direcionam-se para a submucosa, onde circundam nódulos linfóides (Fig. 15.34). Estes vasos se anastomosam repetidamente e deixam o intestino juntamente com os vasos sanguíneos. São especialmente importantes para a absorção de lipídios, porque a circulação sanguínea não aceita facilmente as lipoproteínas produzidas pelas células colunares absortivas durante este processo. A contração rítmica das vilosidades intestinais auxilia a propulsão da linfa contida no interior dos capilares linfáticos para os vasos linfáticos mesentéricos.

A inervação dos intestinos possui um **componente intrínseco** e um **componente extrínseco.** O componente intrínseco está constituído por grupos de neurônios que formam o **plexo nervoso mioentérico (de Auerbach)** (Figs. 15.34 e 15.37) entre as camadas musculares circular interna e longitudinal externa e o **plexo nervoso submucoso (de Meissner)** na submucosa. Os plexos contêm alguns neurônios sensoriais que recebem informações de terminações nervosas próximas da camada epitelial e na camada de músculo liso com relação à composição do conteúdo intestinal (quimiorreceptores) e ao grau de expansão da parede intestinal (mecanorreceptores), respectivamente. As outras células nervosas são efetoras e inervam as camadas musculares e células secretoras de hormônios. A inervação intrínseca formada por estes plexos é responsável pe las contrações intestinais que ocorrem na ausência total de inervação extrínseca. A inervação extrínseca pertence ao **sistema nervoso autônomo** e é formada por fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas que estimulam a atividade da musculatura lisa intestinal e por fibras nervosas adrenérgicas simpáticas que deprimem a atividade da musculatura lisa intestinal.

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso consiste em uma membrana mucosa sem pregas, exceto em sua porção distal (reto). Vilosidades também estão ausentes nesta porção do intestino (Fig. 15.38). As glândulas intestinais são longas e caracterizadas po abundância de células caliciformes e absortivas e um pe queno número de células enteroendócrinas (Figs. 15.38 15.39). As células absortivas são colunares e possuem mi crovilosidades curtas e irregulares (Fig. 15.40).

O intestino grosso está bem adaptado para exercer sua funções: absorção de água, formação da massa fecal e pro dução de muco. A absorção de água é passiva, seguindo transporte ativo de sódio pela superfície basal das célula epiteliais (Fig. 15.40).

A lâmina própria é rica em células linfóides e em nódu los que freqüentemente se estendem até a submucosa. Est riqueza em tecido linfóide está relacionada à populaçã bacteriana abundante no intestino grosso. A camada mus cular está constituída pelas camadas circular e longitudi

Fig. 15.40 Micrografia eletrônica das células epiteliais do intestino grosso. Observar os microvilos na superfície luminal, o complexo de Golgi bem desenvolvido e os espaços intercelulares dilatados preenchidos por projeções da membrana lateral que se interdigitam, um sinal de transporte de íons e água. × 3.900.

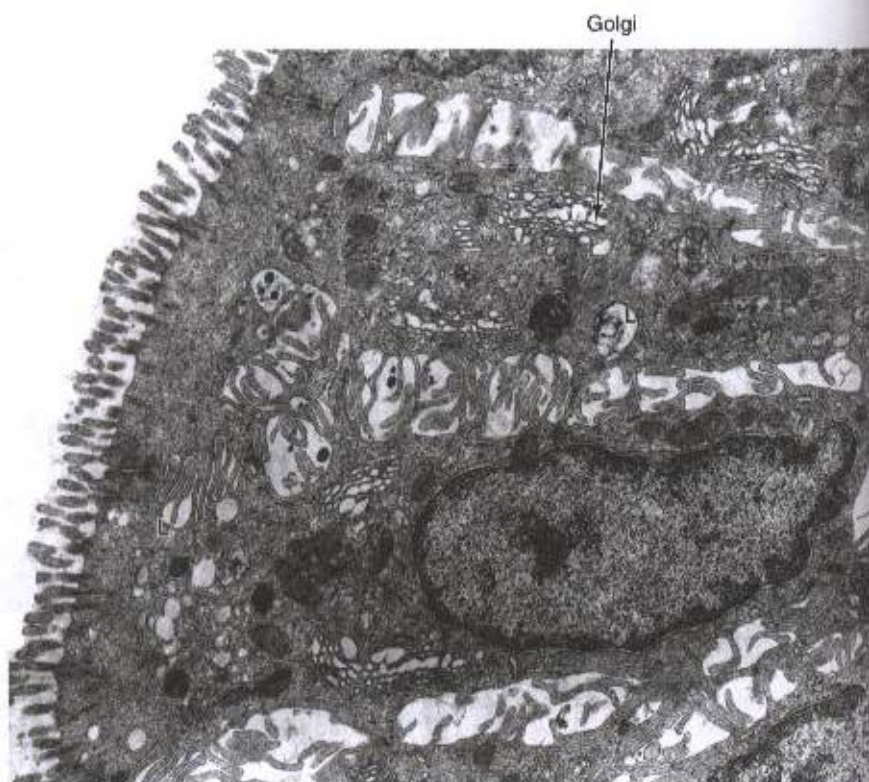
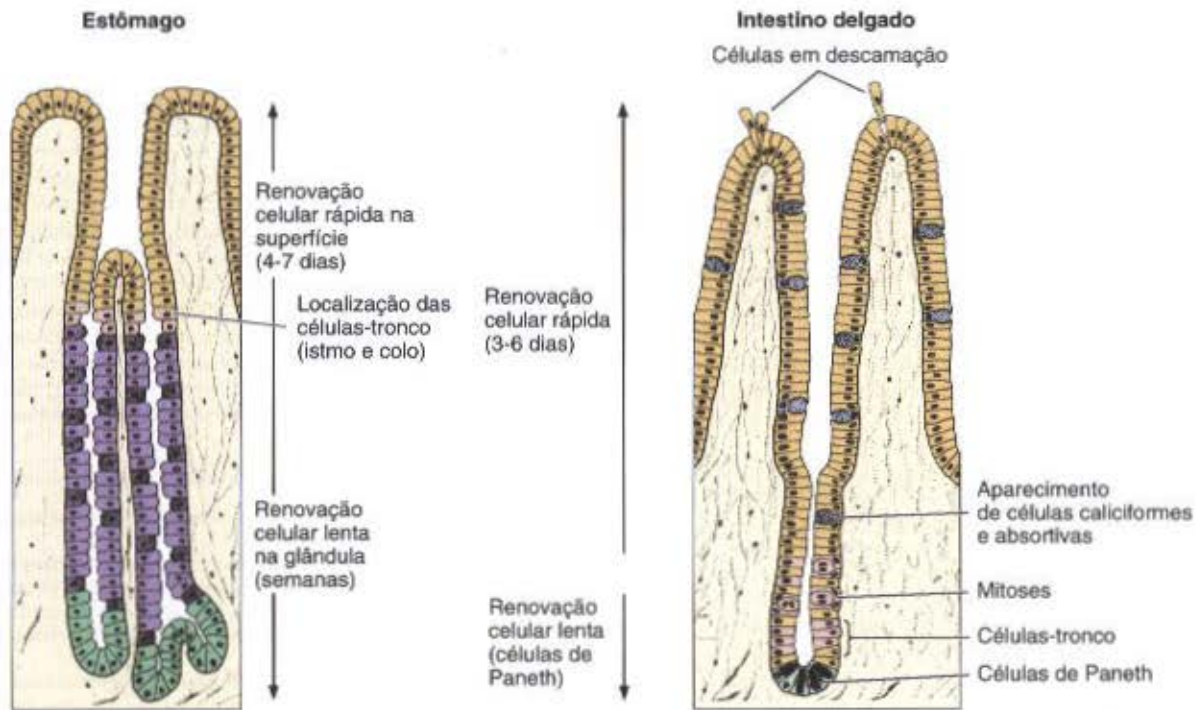



Fig. 15.41 Regeneração do epitélio de revestimento do estômago e intestino delgado. Observar diferenças na localização das células-tronco.

nal. No entanto, esta camada é diferente daquela observada no intestino delgado porque fibras da camada longitudinal externa se unem para formar três bandas longitudinais espessas denominadas **tênias do colo**. Nas porções livres do colo, a camada serosa é caracterizada por protuberâncias pequenas pedunculadas formadas por tecido adiposo – os **apêndices epiplóicos**.

Na região anal, a membrana mucosa forma uma série de dobras longitudinais, as **colunas retais (de Morgagni)**. Cerca de 2 cm acima da abertura anal a mucosa intestinal é substituída por epitélio pavimentoso estratificado. Nesta região, a lâmina própria contém um plexo de veias grandes que, quando excessivamente dilatadas e varicosas, produzem as **hemorróidas**.

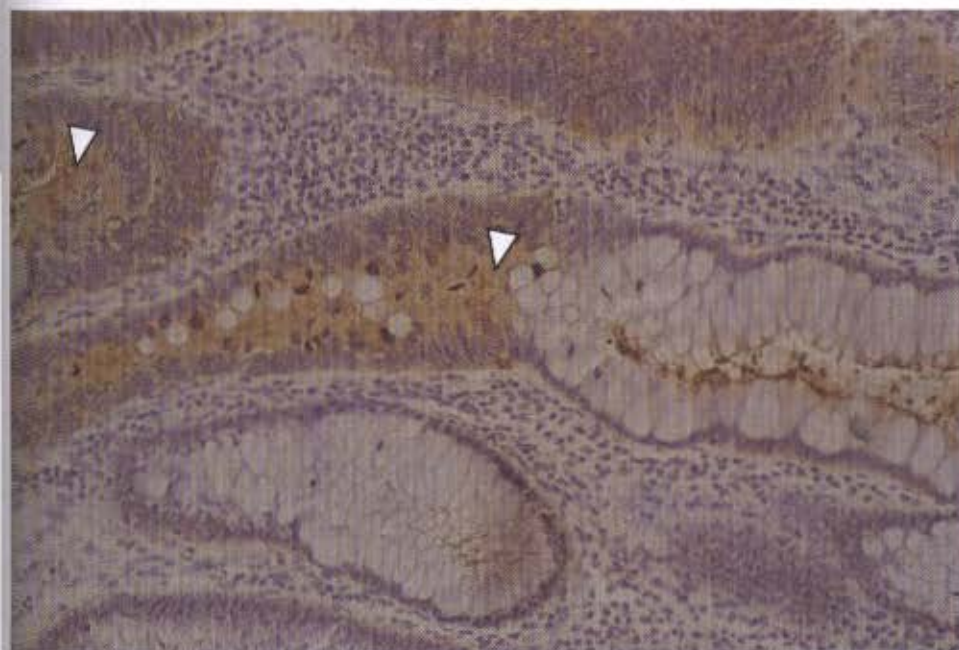



Fig. 15.42 Fotomicrografia de um corte de intestino grosso submetido à técnica imunocitoquímica para detecção do antígeno carcinoembrionário, uma proteína presente em alguns tumores malignos, principalmente do trato digestivo e mama. Observar a transição das células glandulares mucosas não coradas para as células tumorais coradas (cabeças de seta). Contracoloração com hematoxilina. Aumento médio.

Renovação Celular no Trato Gastrointestinal

As células epiteliais de todo o trato gastrointestinal são constantemente descamadas e repostas por novas células formadas por meio da divisão de células-tronco. Células-tronco estão localizadas na camada basal do epitélio esofágico, istmo e colo das glândulas gástricas, porção inferior das glândulas do intestino delgado e intestino grosso (Fig. 15.41). A partir desta zona proliferativa em cada órgão, as células se movem para a zona de diferenciação, onde sofrem maturação estrutural e enzimática, provendo uma população celular funcional para cada região. No intestino delgado as células morrem por apoptose no topo das vilosidades, onde são descamadas.

APLICAÇÃO MÉDICA

O elevado índice de renovação celular explica por que o intestino delgado é rapidamente afetado pela administração de drogas antimitóticas, como no caso da quimioterapia para o câncer. As células epiteliais continuam a ser descamadas no topo das vilosidades, mas estas drogas inibem a proliferação celular. Esta inibição promove a atrofia do epitélio, com resultados como a má-absorção de nutrientes, perda excessiva de fluidos e diarréia. Células de Paneth das glândulas intestinais são renovadas bem mais lentamente, durando cerca de 30 dias.

APÊNDICE

O apêndice é uma evaginação do ceco; é caracterizado por um lúmen relativamente irregular, pequeno e estreito devido à presença de nódulos linfóides abundantes em sua parede. Embora sua estrutura geral seja similar à do intestino grosso, ele contém glândulas intestinais menores e menos numerosas e não possui tênias do colo.

APLICAÇÃO MÉDICA

Por possuir fundo cego, o conteúdo do apêndice não é renovado rapidamente, tornando-o freqüentemente um sítio de inflamação (**apendicite**). Esta inflamação pode progredir até a destruição desta estrutura, com conseqüente infecção da cavidade peritoneal.

Câncer do Trato Digestivo

APLICAÇÃO MÉDICA

Aproximadamente 90-95% dos tumores malignos do sistema digestivo são derivados das células epiteliais gástricas ou intestinais. Tumores malignos do intestino grosso são derivados quase exclusivamente de seu epitélio glandular (**adenocarcinomas**) e são a segunda causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos. Algumas proteínas como o antígeno carcinoembrionário, produzido exclusivamente por células malignas, são muito importantes para o diagnóstico do câncer (Fig. 15.42).

BIBLIOGRAFIA

Allen A, Flemström G, Garner A, Kivilaakso E: Gastroduodenal mucos[a] protection. *Physiol Rev* 1993;**73**:823.

Cheng H, Leblond CP: Origin, differentiation and renewal of the four ma[in] epithelial cell types in the mouse small intestine. 5. Unitarian theor[y] of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 1974;**141**:53[7]

Forte JG: Mechanism of gastric H^+ and Cl^- transport. *Annu Rev Physi[ol]* 1980;**42**:111.

Friedman HL, Cardell RR Jr: Alterations in the endoplasmic reticulu[m] and Golgi complex of intestinal epithelial cells during fat absorptio[n] and after termination of this process: a morphological and morpho[metric] metric study. *Anat Rec* 1977;**188**:77.

Gabella G: Innervation of the gastrointestinal tract. *Int Rev Cyt[ol]* 1979;**59**:130.

Grube D: The endocrine cells of the digestive system: amines, peptid[es] and modes of action. *Anat Embryol* (Berl) 1986;**175**:151.

Hoedemseker PJ et al: Further investigations about the site of productio[n] of Castles gastric intrinsic factor. *Lab Invest* 1966;**15**:1163.

Jankowski A et al: Maintenance of normal intestinal mucosae: functio[n], structure and adaptation. *Gut* 1994;**35**:S1.

Karam SM, Straiton T, Hassan WM, Leblond CP: Defining epithelial ce[ll] progenitors in the human oxyntic mucosal. *Stem Cells* 2003;**21**:322.

Klockars M, Reitamo S: Tissue distribution of lysozyme in man. *Histochem Cytochem* 1975;**23**:932.

Madara JL, Trier JS: The functional morphology of the mucosa of the sma[ll] intestine. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 2. Johnson L[R] (editor). Raven Press, 1994.

McClugage SG et al: Porosity of the basement membrane overlyin[g] Peyer's patches in rats and monkeys. *Gastroenterology* 1986;**91**:1128

Moog F: The lining of the small intestine. *Sci Am* 1981;**245**:154.

Mooseker MS, Tilney LG: Organization of an actin filament-membra[ne] complex: Filament polarity and membrane attachment in the micr[o]villi of intestinal epithelial cells. *J Cell Biol* 1975;**67**:725.

Owen D: Normal histology of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:4[8]

Pabst R: The anatomical basis for the immune function of the gut. *An[at] Embryol* (Berl) 1986;**176**:135.

Pfeiffer CJ et al: *Gastrointestinal Ultrastructure*. Academic Press, 1974.

Sachs G: The gastric H, K ATPase: regulation and structure/function [of] the acid pump of the stomach. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tra[ct]*. Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. *Sci Am*. March 2001;2

16

Órgãos Associados ao Trato Digestivo

)s órgãos associados ao trato digestivo incluem as glându-
as salivares, o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar. As prin-
ipais funções da saliva produzida pelas glândulas saliva-
es são: umidificar e lubrificar a mucosa oral e o alimento
ngerido, iniciar a digestão de carboidratos e lipídios (por
neio das atividades da amilase e lipase lingual, respectiva-
nente) e secretar substâncias germicidas protetoras, como
imunoglobulina A (IgA), a lisozima e a lactoferrina. A sa-
va também é muito importante na manutenção de um pH
eutro na cavidade oral (função de tamponamento) e for-
na uma película sobre os dentes por meio de proteínas sa-
vares ricas em prolina que se ligam ao cálcio. Em algumas
spécies, mas não em humanos, a secreção de saliva tam-
ém é importante na regulação da temperatura corporal.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diversos tumores originam-se em glândulas salivares, principalmente na parótida. A hipofunção das glândulas salivares maiores devido a doenças ou radioterapia está associada com cáries, atrofia da mucosa oral e dificuldades na fala.

As principais funções do pâncreas são produzir enzimas
igestivas que atuam no intestino delgado e secretar para o
angue hormônios como a insulina e glucagon, ambos mui-
o importantes para o metabolismo dos nutrientes absorvi-
os. O fígado produz a bile, um fluido importante na diges-
ão de gorduras. O fígado desempenha um papel essencial
o metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, além
e inativar e metabolizar muitas substâncias tóxicas e dro-
as. Este órgão também participa do metabolismo do ferro,
íntese de proteínas do plasma sanguíneo e fatores neces-
ários para a coagulação do sangue. A vesícula biliar absor-
e água da bile, armazenando-a numa forma concentrada.

GLÂNDULAS SALIVARES

São glândulas exócrinas que produzem saliva, fluido que possui funções digestivas, lubrificantes e protetoras. Além das glândulas pequenas dispersas pela cavidade oral, existem três pares de glândulas salivares maiores: as glândulas **parótida**, **submandibular (submaxilar)** e **sublingual**. Em humanos, as glândulas salivares menores secretam 10% do volume total de saliva, mas são responsáveis por aproximadamente 70% do muco que é secretado.

Uma cápsula de tecido conjuntivo rico em fibras colágenas circunda e reveste as glândulas salivares maiores. O parênquima destas glândulas consiste em terminações secretoras e em um sistema de ductos ramificados que se arranjam em lóbulos, separados entre si por septos de tecido conjuntivo que se originam da cápsula. As terminações secretoras possuem dois tipos de células secretoras – serosas ou mucosas (Fig. 16.1), além das células mioepiteliais não secretoras. Esta porção secretora precede um sistema de ductos cujos componentes modificam a saliva, à medida que a conduzem para a cavidade oral.

Células serosas possuem geralmente um formato piramidal, com uma base larga que repousa sobre uma lâmina basal e um ápice com microvilos pequenos e irregulares, voltados para o lúmen (Fig. 16.2). Elas exibem características de células polarizadas secretoras de proteínas. Células secretoras adjacentes estão unidas entre si por complexos juncionais e formam uma massa esférica denominada **ácino**, contendo um lúmen central (Fig. 16.1). Esta estrutura assemelha-se a uma uva ligada ao seu cabo; o cabo corresponderia ao sistema de ductos.

Células mucosas possuem geralmente um formato cubóide ou colunar; seu núcleo é oval e encontra-se pressionado junto à base da célula. Elas exibem características de células secretoras de muco (Figs. 16.1, 16.3 e 16.4), contendo glicoproteínas importantes para as funções lubrificantes da saliva. A maioria dessas glicoproteínas pertence à família das

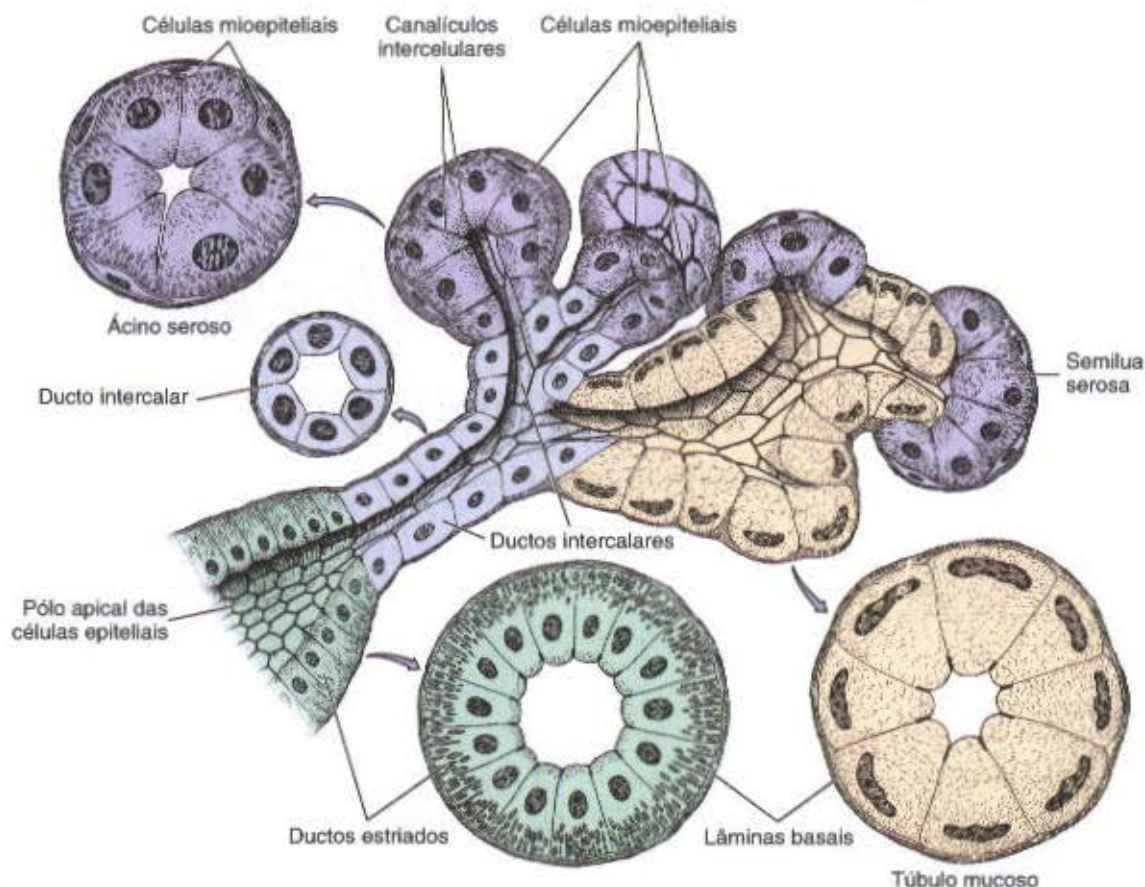



Fig. 16.1 Estrutura da glândula submandibular (submaxilar). As porções secretoras são compostas por células serosas piramidais e células mucosas. Células serosas são típicas células secretoras de proteínas, com núcleo arredondado, acúmulo de retículo endoplasmático rugoso no terço basal e pólo apical repleto de grânulos de secreção contendo proteínas. Os núcleos das células mucosas, achatados e com cromatina condensada, estão localizados próximo da base das células. Células mucosas possuem pouco retículo endoplasmático rugoso e grânulos de secreção característicos. Os ductos intercalares curtos são revestidos por epitélio cubóide simples. Os ductos estriados são compostos de células colunares com características de células transportadoras de íons, como invaginações da membrana basal e acúmulo de mitocôndrias. Células mioepiteliais estão representadas nas terminações secretoras.

mucinas, cuja estrutura contém 70-80% de cadeias de carboidratos. As células mucosas freqüentemente se organizam formando **túbulos**, que consistem em arranjos cilíndricos de células secretoras circundando um lúmen.

Na **glândula submandibular** humana, células mucosas e serosas estão arranjadas num padrão característico. As células mucosas formam túbulos, mas no término destes túbulos existe um grupo de células serosas que constituem as **semiluas serosas** (Figs. 16.1 e 16.4). Ácinos serosos também estão presentes.

Células mioepiteliais, descritas no Cap. 4, são encontradas junto à lâmina basal de terminações secretoras e ductos intercalares (em menor extensão), que formam a porção inicial do sistema de ductos (Fig. 16.1). Células mioepiteliais envolvendo a terminação secretora são bem desenvolvidas e ramificadas, enquanto aquelas associadas aos ductos intercalares são mais alongadas e fusiformes, dispondo-se paralelamente ao comprimento do ducto. Embora a contração dessas células acelere a secreção de saliva, sua principal função parece ser a prevenção da distensão excessiva da terminação secretora durante a secreção, devido a um aumento da pressão luminal. Paralelamente, a contração das células mioepiteliais localizadas nos ductos intercalares aumenta o diâmetro luminal, contribuindo para uma diminuição da pressão na terminação secretora e facilitando a secreção.

No **sistema de ductos**, as terminações secretoras se continuam com os **ductos intercalares**, formados por células epiteliais cubóides. Vários desses ductos curtos se unem para formar um **ducto estriado** (Fig. 16.1). Os ductos são caracterizados por estriações radiais que se estendem da base das células até a altura dos núcleos. Quando observadas ao microscópio eletrônico, essas estriações consistem em invaginações da membrana plasmática basal com numerosas mitocôndrias alongadas que estão alinhadas paralelamente às invaginações; esta estrutura é característica de células transportadoras de íons. Ductos intercalares e estriados são também denominados ductos intralobulares, devido à sua localização dentro dos lóbulos glandulares.

Os ductos estriados de cada lóbulo convergem e desembocam em ductos maiores localizados nos septos de tecido conjuntivo que separam os lóbulos, onde se tornam **ductos interlobulares ou excretores**. Estes são inicialmente formados por epitélio cubóide estratificado, mas as porções mais distais dos ductos excretores são revestidas por epitélio colunar estratificado. O ducto principal de cada glân-

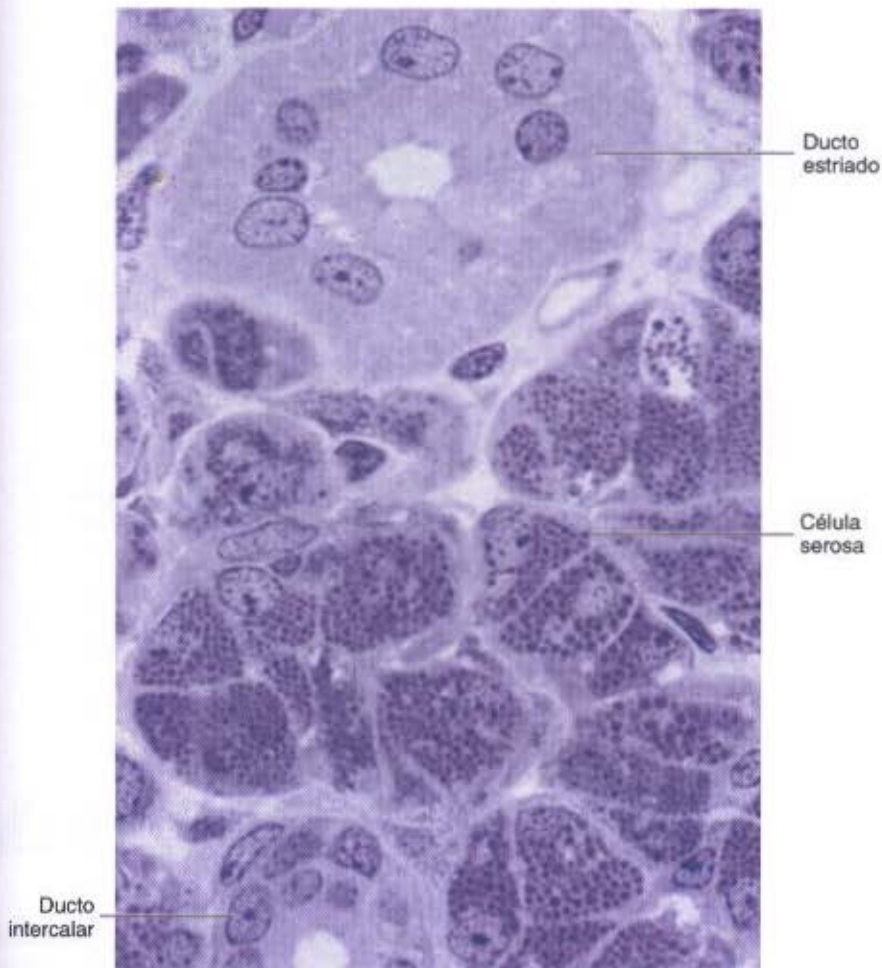



Fig. 16.2 Fotomicrografia de glândula parótida. Sua porção secretora consiste em células serosas produtoras de amilase que armazenam esta enzima, dentre outras proteínas, nos grânulos de secreção. Ductos intralobulares (intercalares e estriados) também estão presentes. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

Fig. 16.3 Micrografia eletrônica de um ácino misto de glândula submandibular humana. Observar as diferenças entre os grânulos de secreção de células serosas (parte inferior) e de células mucosas (parte superior). ×2.500. (Cortesia de JD Harrison.)

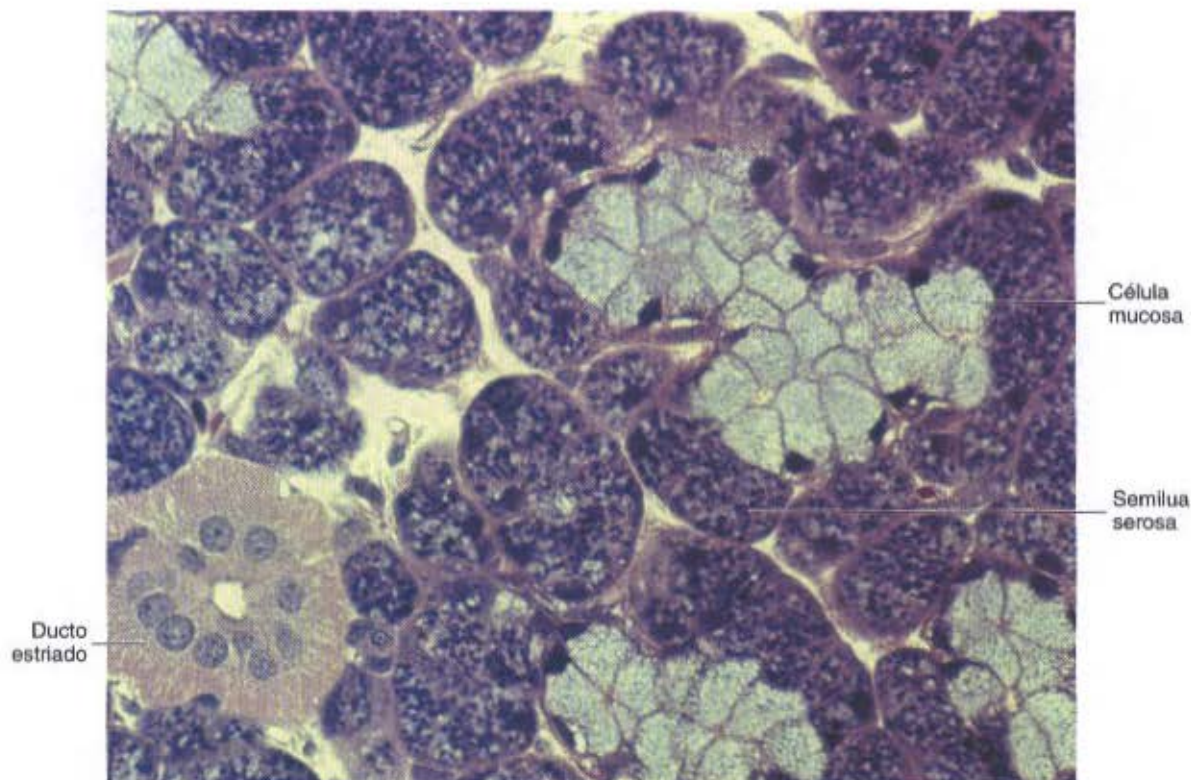



Fig. 16.4 Fotomicrografia de glândula submandibular. Observar a presença de células serosas (escuras) formando semiluas e células mucosas (claras) agrupadas em arranjo tubular, nesta glândula tubuloacinosa composta. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

dula salivar maior desemboca na cavidade oral e, no final, é revestido por epitélio pavimentoso estratificado não corneificado.

Vasos e nervos penetram nas glândulas salivares maiores pelo hilo e gradualmente se ramificam até os lóbulos. Um rico plexo vascular e nervoso circunda os componentes secretores e ductais de cada lóbulo. Os capilares que circundam as terminações secretoras são muito importantes para a secreção de saliva, após estímulo pelo sistema nervoso autônomo. O estímulo parassimpático, geralmente iniciado pelo gosto ou cheiro do alimento, provoca uma secreção abundante de saliva aquosa. O estímulo simpático produz uma pequena quantidade de saliva viscosa, rica em material orgânico. Esta secreção está freqüentemente associada à sensação de "boca seca".

Glândula Parótida

A glândula parótida é uma glândula acinosa composta; sua porção secretora é constituída exclusivamente por células serosas (Fig. 16.2), contendo grânulos de secreção ricos em proteínas e elevada atividade de amilase. Esta atividade é responsável pela hidrólise de boa parte dos carboidratos ingeridos. A digestão se inicia na boca e continua-se por um curto período de tempo no estômago, até que o suco gástrico acidifique o bolo alimentar e diminua consideravelmente a atividade da amilase.

Como em outras glândulas salivares, o tecido conjuntivo contém muitos plasmócitos e linfócitos. Os plasmócitos secretam IgA, que forma um complexo com um componente secretor sintetizado pelas células acinares, células dos ductos intercalares e estriados. O complexo secretor rico em IgA (SIgA) é liberado na saliva, sendo resistente à digestão enzimática e constituindo-se num mecanismo de defesa imunológica contra patógenos da cavidade oral.

Glândula Submandibular (Submaxilar)

A glândula submandibular é uma glândula tubuloacinosa composta (Figs. 16.3 e 16.4); sua porção secretora contém tanto células serosas quanto células mucosas. As células serosas são o principal componente desta glândula, sendo facilmente distintas das células mucosas pelo seu núcleo arredondado e citoplasma basófilo. Em humanos, cerca de 90% das terminações secretoras da glândula submandibular são acinares serosas, enquanto 10% consistem em túbulos mucosos com semiluas serosas. Nas células secretoras, a presença de extensas invaginações basais e laterais voltadas para o plexo vascular aumenta a superfície para transporte de íons em aproximadamente 60 vezes, facilitando o transporte de água e eletrólitos. Devido a estas invaginações, o limite entre as células torna-se indistinto. Células serosas são responsáveis por uma fraca atividade de amilase presente nesta glândula e em sua saliva. As células que constituem as semiluas na glândula submandibular secretam a enzima lisozima, cuja atividade principal é hidrolisar as paredes de certas bactérias. Algumas células acinares e dos ductos intercalares em glândulas salivares maiores também secretam

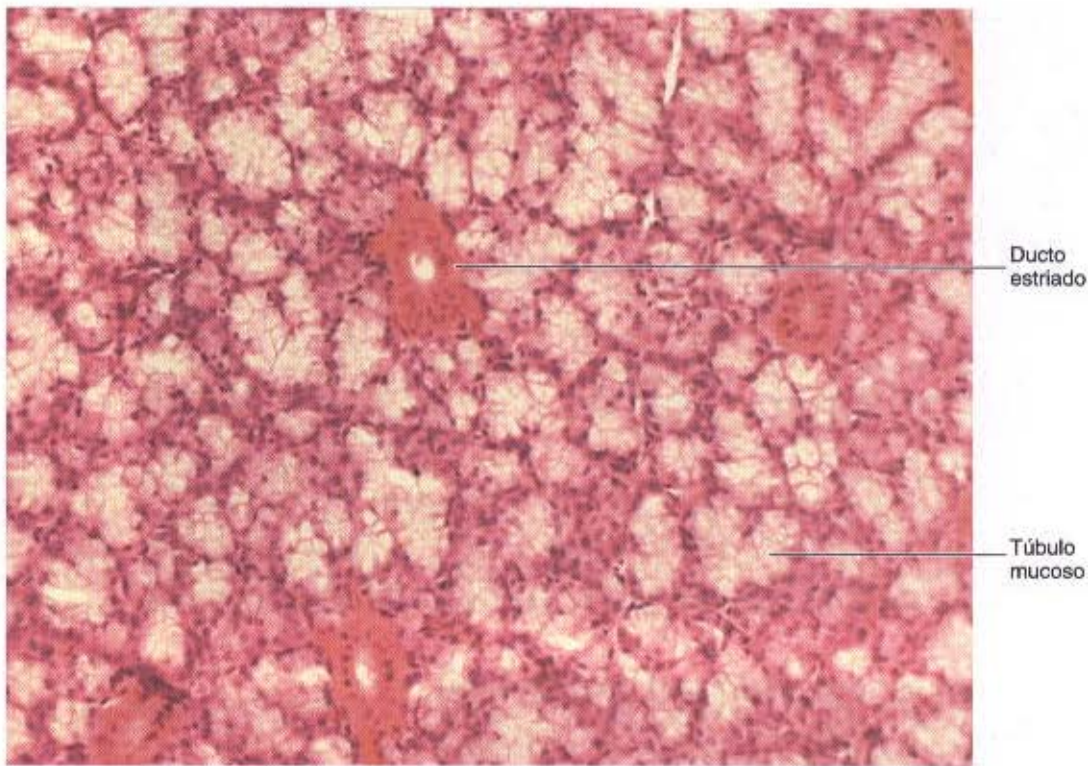



Fig. 16.5 Fotomicrografia de glândula sublingual mostrando a predominância de células mucosas. Coloração hematoxilina e eosina. Aumento médio. (Obtida por MF Santos.)

lactoferrina, que se liga ao ferro, um nutriente essencial para o crescimento bacteriano.

Glândula Sublingual

A glândula sublingual, assim como a submandibular, é uma glândula tubuloacinosa composta formada por células serosas e mucosas. As células mucosas predominam nesta glândula, enquanto as células serosas apresentam-se exclusivamente constituindo semiluas serosas na extremidade de túbulos mucosos (Fig. 16.5). Assim como na glândula submandibular, as células que formam as semiluas serosas nesta glândula secretam lisozima.

PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula mista exócrina e endócrina, que produz enzimas digestivas e hormônios. As enzimas são armazenadas e secretadas por células da porção exócrina, arranjadas em ácinos. Os hormônios são sintetizados em grupamentos de células epiteliais endócrinas conhecidos como ilhotas de Langerhans (ver Cap. 21). A porção exócrina do pâncreas é uma glândula acinosa composta, similar à glândula parótida em estrutura. Em cortes histológicos, a distinção entre estas duas glândulas pode ser feita com base na ausência de ductos estriados e na presença das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Outro detalhe característico do pâncreas é a penetração das porções iniciais dos ductos intercalares no lúmen dos ácinos. Núcleos circundados por um citoplasma claro pertencem às **células centroacinares**, que constituem a porção intra-acinar dos ductos intercalares (Figs. 16.6 e 16.7). Estas células são encontradas apenas nos ácinos pancreáticos. **Ductos intercalares** são tributários de **ductos interlobulares** maiores revestidos por epitélio colunar. O ácino pancreático exócrino é

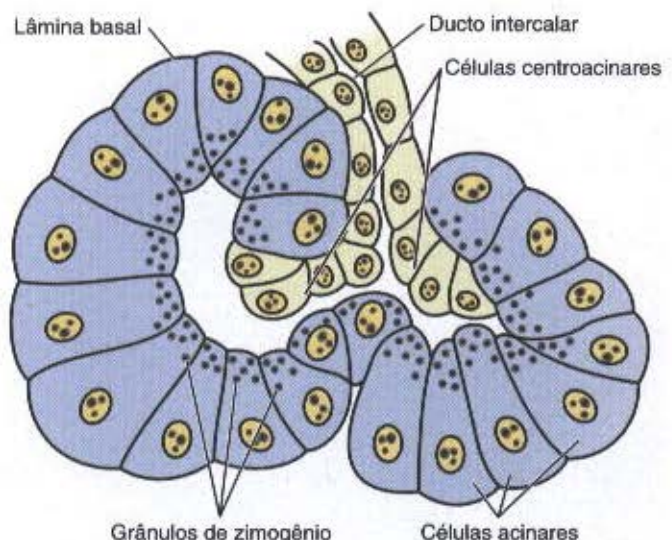



Fig. 16.6 Desenho ilustrando a estrutura de um ácino pancreático. Células acinares (escuras) são piramidais, com grânulos no pólo apical e retículo endoplasmático rugoso na base. O ducto intercalar penetra parcialmente no ácino. Estas células ductais são conhecidas como células centroacinares (claras). Observar a ausência de células mioepiteliais.

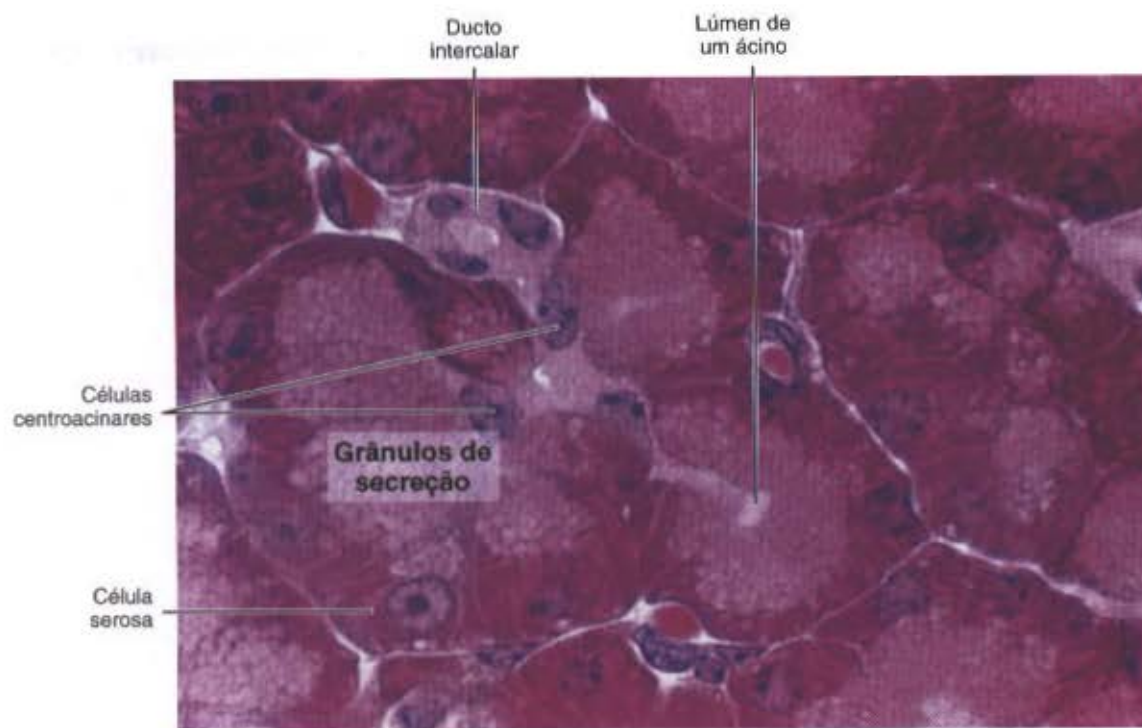



Fig. 16.7 Fotomicrografia do pâncreas exócrino mostrando seus principais componentes. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

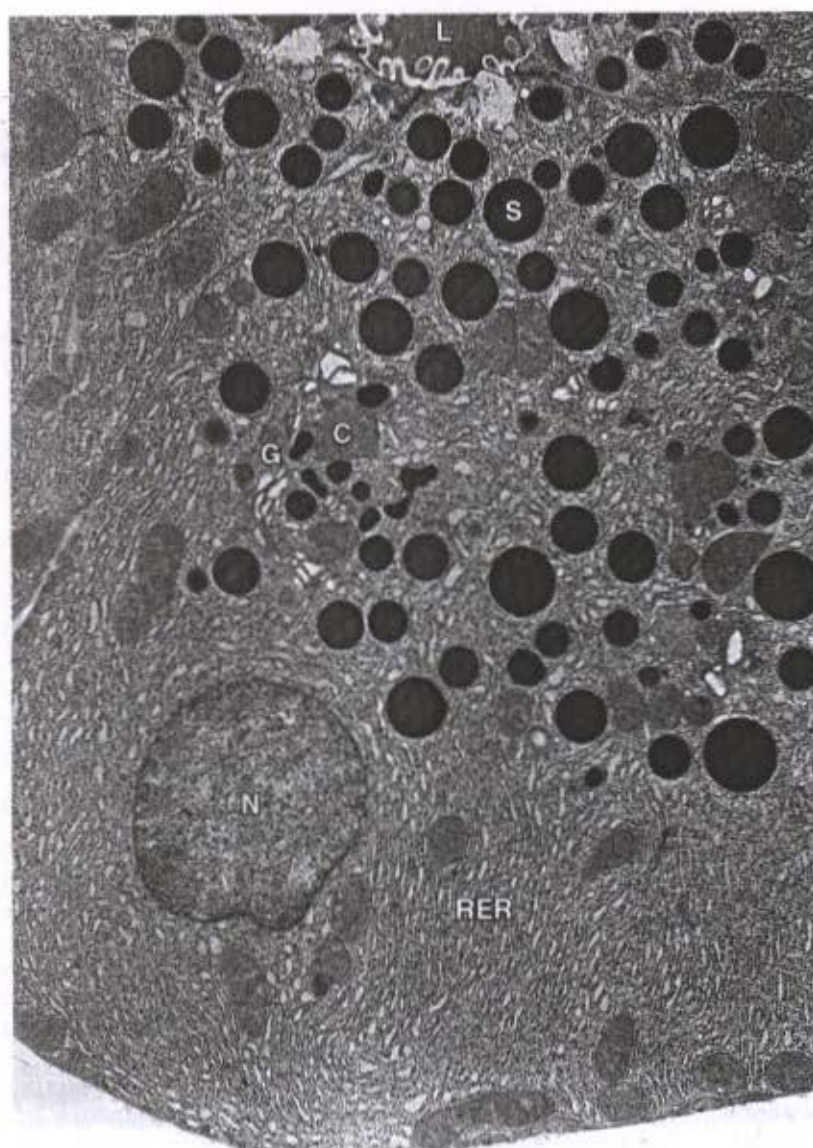



Fig. 16.8 Micrografia eletrônica de uma célula acinar de pâncreas de rato. Observar o núcleo (N) circundado por numerosas cisternas do retículo endoplasmático rugoso (RER) próximo da base da célula. O complexo de Golgi (G) está situado no pólo apical associado com vacúolos de condensação (C) e numerosos grânulos de secreção maduros (S). O lúmen (L) contém proteínas recentemente secretadas pela célula por exocitose. ×8.000.

constituído por várias células serosas que circundam um lúmen (Figs. 16.7 a 16.9). Estas células são polarizadas, com um núcleo esférico, sendo típicas células secretoras de proteínas. O número de grânulos de secreção (grânulos de zimogênio) presentes em cada célula varia de acordo com a fase digestiva, sendo máximo em animais em jejum.

Uma cápsula delgada de tecido conjuntivo reveste o pâncreas e envia septos para o seu interior, separando-o em lóbulos. Os ácinos são circundados por uma lâmina basal que é sustentada por uma bainha delicada de fibras reticulares. O pâncreas também possui uma rede capilar extensa, essencial para o processo de secreção.

Além de água e íons, o pâncreas exócrino humano secreta diversas proteinases (**tripsinogênios 1, 2 e 3, quimiotripsinogênio, pré-elastases 1 e 2, proteinase E, calicreinogênio, pré-carboxipeptidases A1, A2, B1 e B2), amilase, lipases (lipase de triglicerídeos, co-lipase e hidrolase carboxil-éster), fosfolipase A2 e nucleases (ribonuclease, desoxirribonuclease)**. A maioria das enzimas é armazenada na forma inativa (pré-enzimas) nos grânulos de secreção das células acinares, sendo ativadas no lúmen do intestino delgado após a secreção. Este fato é muito importante para a proteção do pâncreas contra a atividade destas enzimas.

APLICAÇÃO MÉDICA

Na **pancreatite hemorrágica aguda** as pré-enzimas podem ser ativadas e digerir todo o pâncreas, levando a complicações muito sérias.

A secreção pancreática exócrina é controlada principalmente por meio de dois hormônios – **secretina e colecistoquinina** (previamente denominado **pancreozimina**) – que são produzidos por células enteroendócrinas da mucosa intestinal. O estímulo do nervo vago (parassimpático) aumenta a secreção pancreática.

A secretina promove uma secreção fluida abundante, pobre em atividade enzimática e rica em bicarbonato. É secretada principalmente pelas células de pequenos ductos interlobulares e serve para neutralizar a acidez do **quimo**

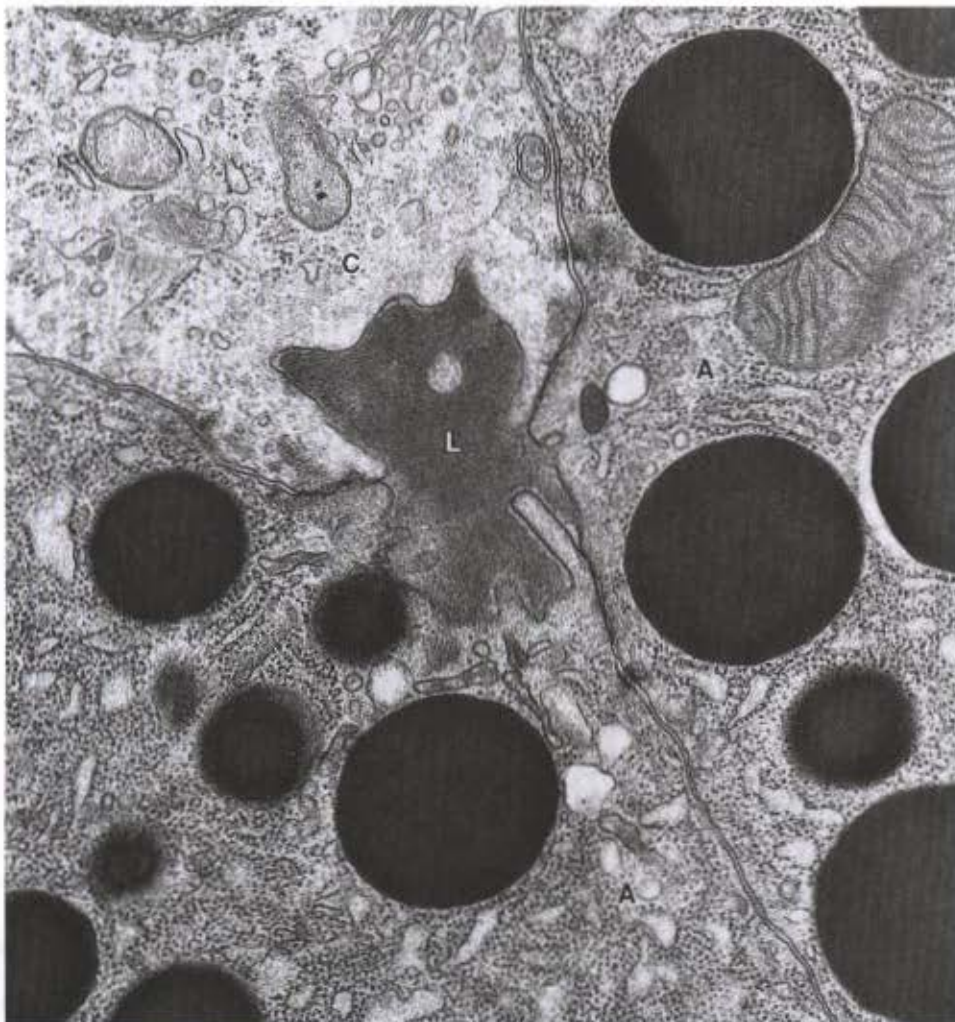



Fig. 16.9 Micrografia eletrônica mostrando o ápice de duas células acinares pancreáticas (A) e uma célula centroacinar (C) de pâncreas de rato. Observar a ausência de grânulos de secreção e a escassez de retículo endoplasmático rugoso na célula centroacinar, quando comparada às células acinares. L, lúmen acinar. ×30.000.

(alimento parcialmente digerido), para que as enzimas pancreáticas possam funcionar em sua faixa ótima de pH (neutro). A colecistoquinina promove uma secreção pouco abundante e rica em enzimas. Este hormônio atua principalmente na extrusão dos grânulos de zimogênio. A ação integrada da secretina e colecistoquinina provê uma secreção abundante de suco pancreático alcalino, rico em enzimas.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em condições de desnutrição extrema como **kwashiorkor**, células acinares pancreáticas e outras células que secretam proteínas ativamente sofrem atrofia e perdem parte de seu retículo endoplasmático rugoso. A produção de enzimas digestivas é, portanto, prejudicada.

FÍGADO

O fígado é o segundo maior órgão do corpo (o maior é a pele) e a maior glândula, pesando cerca de 1,5 kg. Está situado na cavidade abdominal abaixo do diafragma. O fígado é o órgão no qual os nutrientes absorvidos no trato digestivo são processados e armazenados para utilização por outros órgãos. É, portanto, uma interface entre o sistema digestivo e o sangue. Grande parte do sangue que vai para o fígado chega pela veia porta (70-80%); uma menor porcentagem é suprida pela artéria hepática. Todos os nutrientes absorvidos pelo intestino chegam ao fígado pela veia porta, exceto os lipídios complexos (**quilomícrons**), que são transportados principalmente pelos vasos linfáticos. A posição do fígado no sistema circulatório é ideal para captar, transformar e acumular metabólitos e para a neutralização e eliminação de substâncias tóxicas. A eliminação ocorre na bile, uma secreção exócrina do fígado, importante para a digestão de lipídios. O fígado também exerce função muito importante na produção de proteínas plasmáticas, como a albumina e outras proteínas carreadoras.

O fígado é revestido por uma cápsula delgada de tecido conjuntivo (**cápsula de Glisson**) que se torna mais espessa no **hilo**, por onde a veia porta e a artéria hepática penetram no fígado e por onde saem os ductos hepáticos direito e esquerdo e os linfáticos. Estes vasos e ductos são circundados por tecido conjuntivo ao longo de toda a sua extensão, até o término (ou origem) nos espaços porta entre os lóbulos hepáticos. Neste ponto, forma-se uma delicada rede de fibras reticulares que suporta os hepatócitos (células do fígado) e células endoteliais dos capilares sinusóides.

O Lóbulo Hepático

O componente estrutural básico do fígado é a célula hepática, ou **hepatócito** (Gr. *hepar*, fígado, + *kytos*, célula). Estas células epiteliais estão agrupadas em placas interconectadas. Em cortes histológicos, unidades estruturais denominadas **lóbulos hepáticos** podem ser observadas (Fig. 16.10). O lóbulo hepático é formado por uma massa poligonal de tecido cujo tamanho oscila em torno de 0,7 × 2 mm (Figs. 16.10 e 16.11). Em certos animais (p. ex., porcos), os lóbulos são separados entre si por uma camada de tecido conjuntivo. Isso não ocorre em humanos, nos quais os lóbulos estão em contato ao longo de grande parte de seu comprimento, tornando difícil o estabelecimento de limites exatos entre lóbulos diferentes. Em algumas regiões d periferia dos lóbulos existe tecido conjuntivo contend ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e vasos sanguíne os. Estas regiões, os **espaços porta**, estão presentes nos ca tos dos lóbulos. O fígado humano contém de 3 a 6 espaço porta por lóbulo, cada um contendo um ramo da veia po ta, um ramo da artéria hepática, um ducto (parte do siste ma de ductos biliares) e vasos linfáticos. A veia porta co tém sangue proveniente do trato digestivo, pâncreas e baç A artéria hepática contém sangue proveniente do tronc celíaco da aorta abdominal. O ducto, revestido por epitéli cubóide, transporta bile sintetizada pelos hepatócitos, a qu eventualmente desemboca no ducto hepático. Um ou ma linfáticos transportam linfa, que eventualmente entra n circulação sanguínea. Todas essas estruturas estão envolv das numa bainha de tecido conjuntivo (Fig. 16.12).

Os hepatócitos estão radialmente dispostos no lóbul hepático, arranjados como os tijolos de uma parede. Est placas celulares estão direcionadas da periferia do lóbul para o seu centro e anastomosam-se livremente, forman do um labirinto semelhante a uma esponja (Fig. 16.11). O espaços entre essas placas contêm capilares, os **sinusóid** hepáticos (Figs. 16.10 a 16.12). Como discutido no Cap. 1 capilares sinusóides são vasos irregularmente dilatad compostos por uma camada descontínua de células end teliais fenestradas. As fenestras possuem cerca de 100 n de diâmetro e estão geralmente agrupadas (Fig. 16.13).

As células endoteliais estão separadas dos hepatócit adjacentes por uma lâmina basal descontínua (depender do da espécie) e um espaço subendotelial conhecido com **espaço de Disse**, que contém microvilos dos hepatócit (Figs. 16.13, 16.17 e 16.20). Fluidos provenientes do sangu percolam rapidamente a parede endotelial e fazem um co tato íntimo com a parede dos hepatócitos, o que permite um troca fácil de macromoléculas entre o lúmen sinusoidal e hepatócitos e vice-versa. Esta troca é fisiologicamente impo tante não apenas devido ao grande número de macromol culas (p. ex., lipoproteínas, albumina, fibrinogênio) secret das dos hepatócitos para o sangue, mas também porque fígado capta e cataboliza muitas moléculas grandes. sinusóide é circundado e sustentado por uma delicada ba nha de fibras reticulares (Fig. 16.12). Além das células e doteliais, os sinusóides contêm macrófagos conhecid como **células de Kupffer** (Fig. 16.14). Estas células são e contradas na superfície luminal das células endoteliais, suas principais funções são: metabolizar eritrócitos velho digerir hemoglobina, secretar proteínas relacionadas co processos imunológicos e destruir bactérias que eventua mente penetrem no sangue portal a partir do intestino gro so. Células de Kupffer constituem cerca de 15% da popul ção celular no fígado. Muitas estão localizadas na regi periportal (periférica) do lóbulo hepático, onde são mui ativas na fagocitose. No espaço de Disse (espaço perissin soidal) células armazenadoras de lipídios, também denom nadas **células de Ito**, contêm inclusões lipídicas ricas e vitamina A. No fígado saudável estas células desempenha várias funções, como captação, armazenamento e liberaç de retinóides, síntese e secreção de várias proteínas da m triz extracelular e proteoglicanas, secreção de fatores de cre cimento e citocinas e regulação do diâmetro do lúmen sin soidal em resposta a diferentes fatores reguladores (prost glandinas, tromboxano A2, etc.).

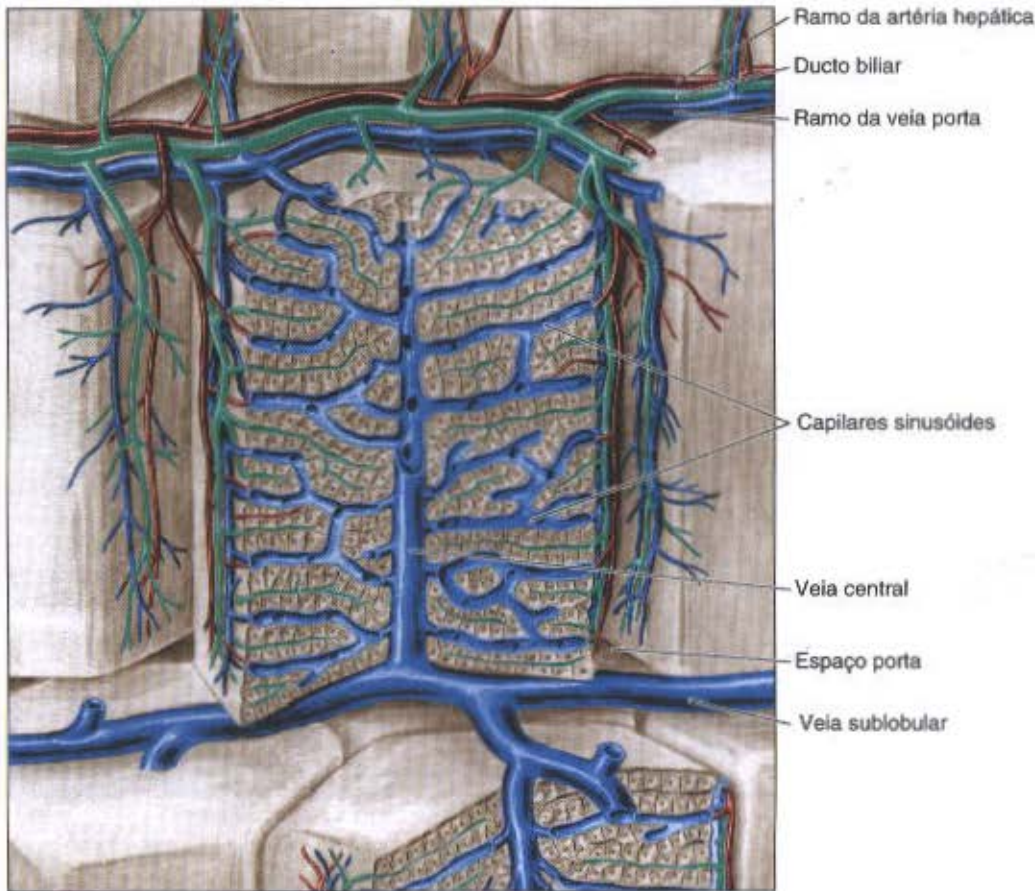



Fig. 16.10 Desenho esquemático ilustrando a estrutura do fígado. O lóbulo hepático no centro é circundado pelos espaços porta (expandidos aqui para maior clareza). Arteríolas, vênulas e ductos biliares ocupam os espaços porta. Nervos, tecido conjuntivo e vasos linfáticos também estão presentes, mas não estão representados nesta ilustração por motivo didático. No lóbulo, observar a disposição radial das placas formadas pelos hepatócitos; os capilares sinusóides separam as placas. Os canalículos biliares podem ser observados entre os hepatócitos. As veias sublobulares drenam o sangue dos lóbulos. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Bourne G: *An Introduction to Functional Histology*. Churchill, 1953.)

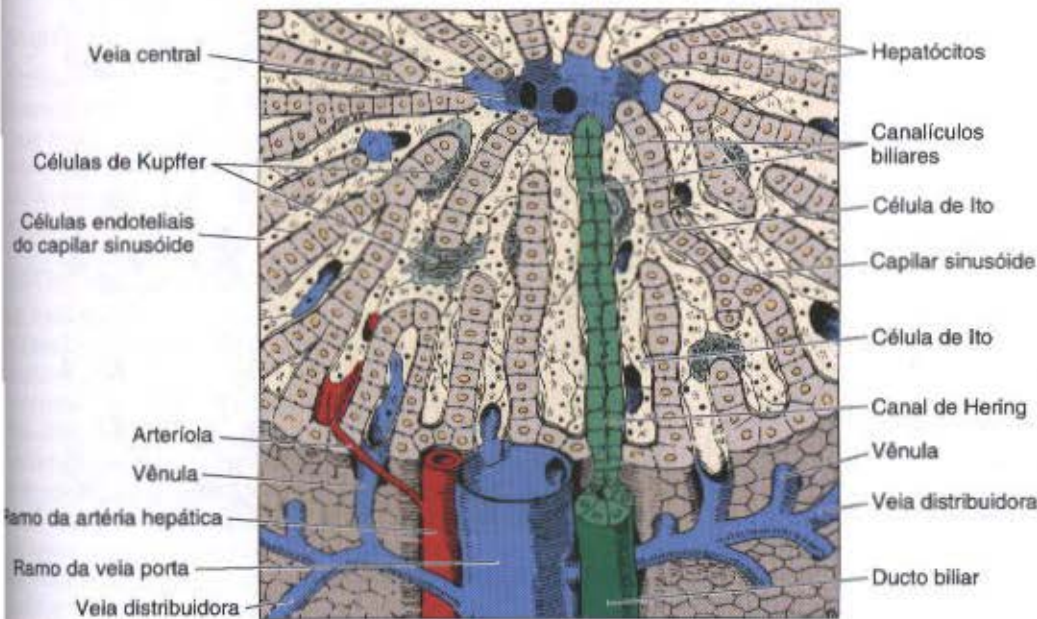



Fig. 16.11 Aspecto tridimensional do fígado normal. Acima, no centro, está a veia central; embaixo, no centro, está a veia porta. Observar o canalículo biliar, placas de hepatócitos (cor clara), canais de Hering, células de Kupffer, sinusóides, células de Ito e células endoteliais dos sinusóides. (Cortesia de M Muto.)

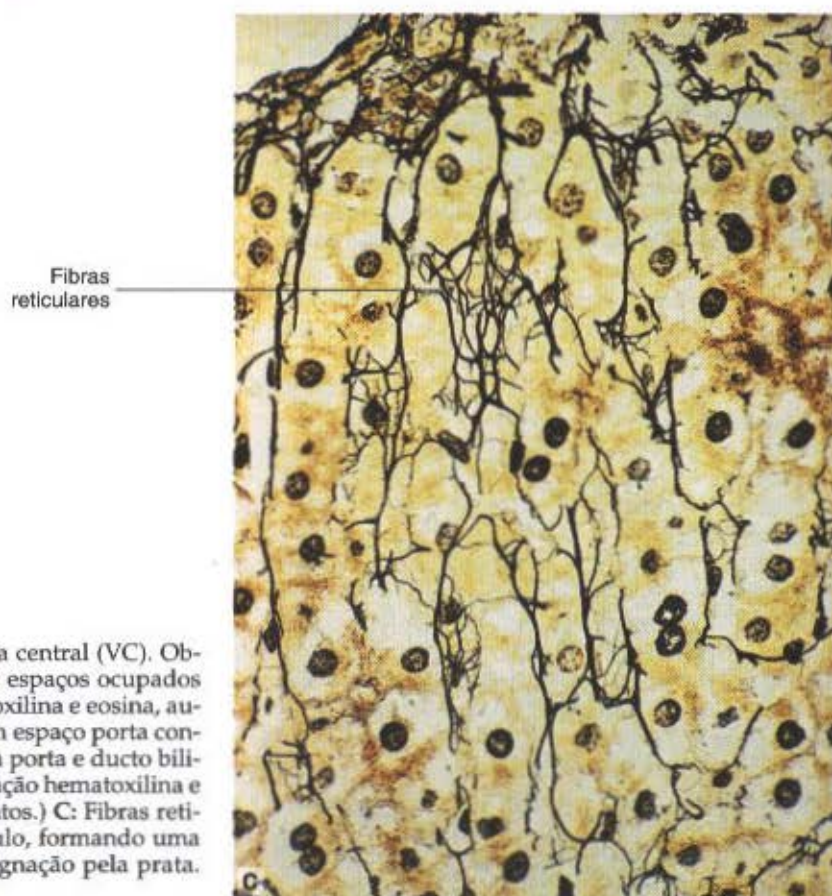
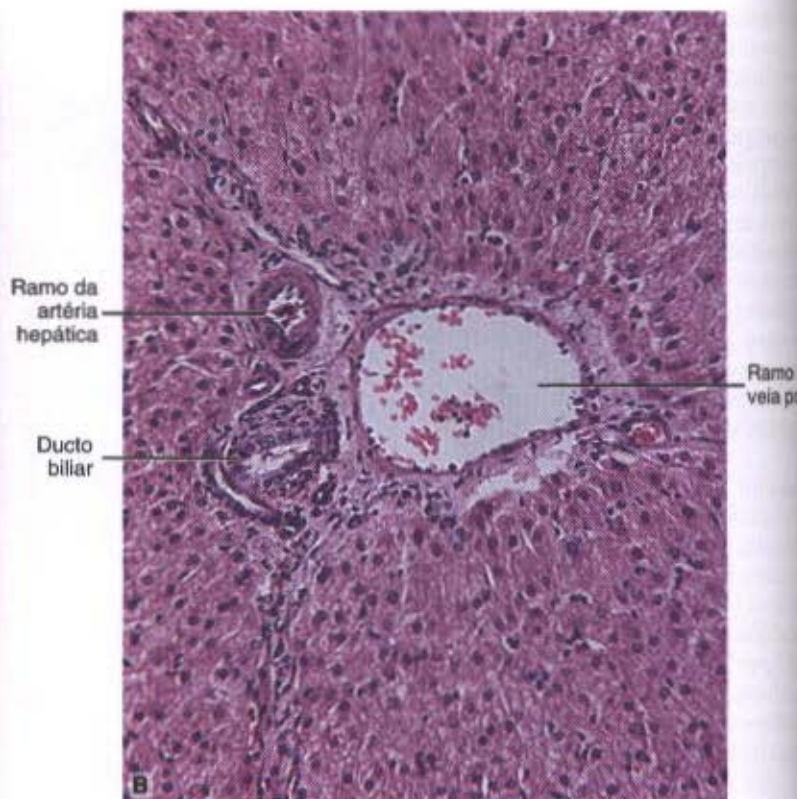
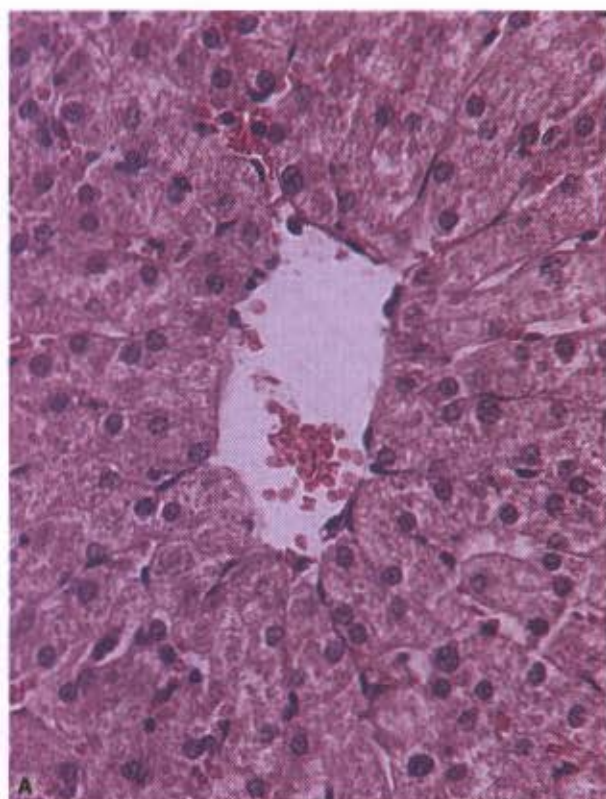



Fig. 16.12 Fotomicrografia do fígado. A: Veia central (VC). Observar as placas de hepatócitos limitando os espaços ocupados pelos capilares sinusóides. Coloração hematoxilina e eosina, aumento médio. (Obtida por MF Santos.) B: Um espaço porta contendo ramo da artéria hepática, ramo da veia porta e ducto biliar, circundados por tecido conjuntivo. Coloração hematoxilina e eosina, aumento médio. (Obtida por MF Santos.) C: Fibras reticulares constituídas por colágeno III no lóbulo, formando uma rede de suporte para os hepatócitos. Impregnação pela prata. Aumento médio.

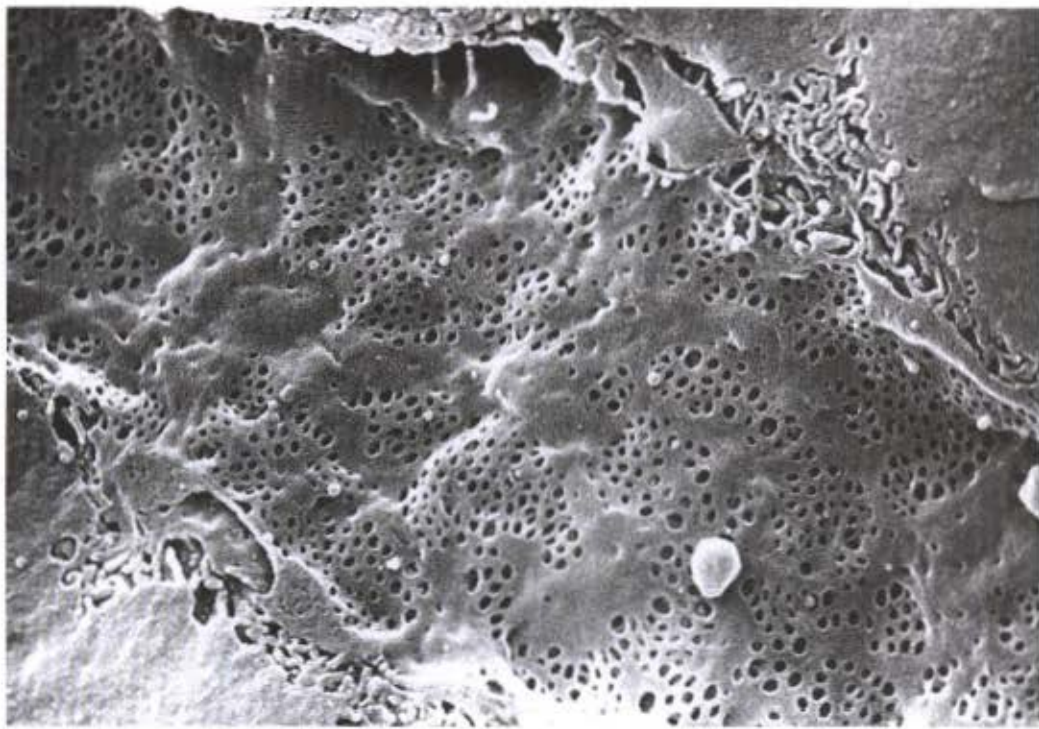



Fig. 16.13 Micrografia eletrônica de varredura mostrando o revestimento endotelial de um capilar sinusóide no fígado de rato, com fenestras agrupadas em sua parede. Nas bordas, detalhes de hepatócitos cortados podem ser observados, como as vilosidades protraindo-se nos espaços de Disse. ×6.500. (Cortesia de E Wisse.)

APLICAÇÃO MÉDICA

No fígado cronicamente doente as células de Ito proliferam e adquirem características de miofibroblastos, com ou sem as inclusões lipídicas. Sob tais condições, essas células são observadas próximo dos hepatócitos lesados e são muito importantes no desenvolvimento da **fibrose**, inclusive da fibrose secundária à doença alcoólica do fígado.

Suprimento Sanguíneo

O fígado é um órgão incomum, por receber sangue de duas fontes diferentes: 80% do sangue derivam da veia porta, que transporta o sangue pouco oxigenado e rico em nutrientes proveniente das vísceras abdominais, enquanto os 20% restantes derivam da artéria hepática, que fornece sangue rico em oxigênio (Figs. 16.10 e 16.11).

SISTEMA PORTAL VENOSO

A **veia porta** ramifica-se repetidamente e envia pequenas **vênulas portais (interlobulares)** aos espaços porta. As vênulas portais ramificam-se em **vênulas distribuidoras**, que correm ao redor da periferia do lóbulo. A partir das vênulas distribuidoras, pequenas vênulas desembocam nos **capilares sinusóides**. Os sinusóides correm radialmente, convergindo para o centro do lóbulo para formar a **veia central ou veia centrolobular** (Figs. 16.10 a 16.12). Este vaso possui parede delgada constituída apenas por células endoteliais, suportadas por uma quantidade esparsa de fibras colágenas. À medida que a veia central progride ao longo do lóbulo, ela recebe mais e mais sinusóides, aumentando gradualmente em diâmetro. Ao final, ela deixa o lóbulo em sua base fundindo-se com a **veia sublobular**, de diâmetro maior (Fig. 16.10). As veias sublobulares gradualmente convergem e se fundem, formando duas ou mais grandes **veias hepáticas** que desembocam na veia cava inferior.

O sistema porta contém sangue proveniente do pâncreas, baço e intestino. Os nutrientes absorvidos no intestino são acumulados e transformados no fígado, onde substâncias tóxicas são também neutralizadas e eliminadas.

SISTEMA ARTERIAL

A **artéria hepática** ramifica-se repetidamente e forma as **arteríolas interlobulares**, localizadas nos espaços porta. Algumas destas arteríolas irrigam as estruturas do espaço porta e outras formam arteríolas que desembocam diretamente nos sinusóides, provendo uma mistura de sangue arterial e venoso portal nestes capilares (Fig. 16.11). A principal função do sistema arterial é suprir os hepatócitos com uma quantidade adequada de oxigênio. O sangue flui da periferia para o centro do lóbulo hepático. Conseqüentemente, oxigênio e metabólitos, assim como todas as substâncias tóxicas e não-tóxicas absorvidas no intestino, alcançam primeiro as células periféricas e posteriormente as células centrais dos lóbulos. Esta direção do fluxo sanguíneo explica parcialmente por que o comportamento das células mais periféricas (perilobulares) difere daquele das células mais centrais (centrolobulares) (Fig. 16.15). Esta dualidade de comportamento dos hepatócitos é particularmente evidente em determinadas patologias, onde alterações podem ser observadas nas células periféricas ou nas células centrais do lóbulo.

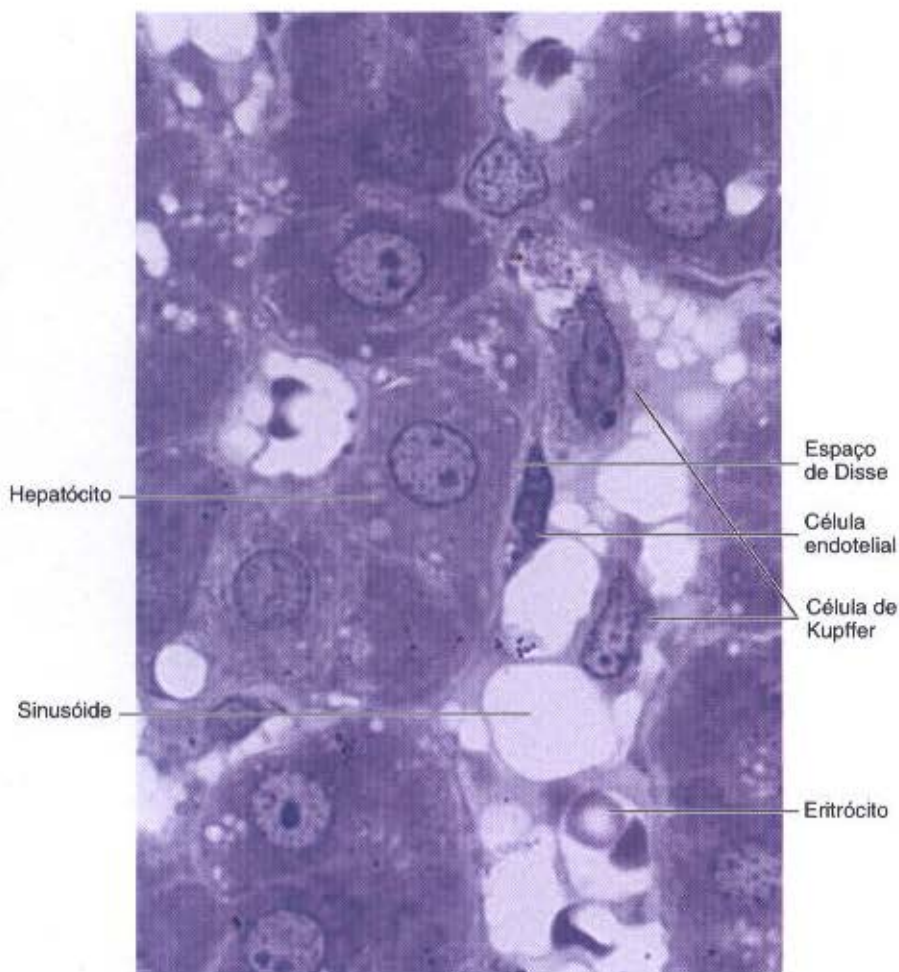



Fig. 16.14 Fotomicrografia do fígado mostrando capilares sinusóides com suas células endoteliais próximas dos hepatócitos. A pequena fenda entre os hepatócitos e as células endoteliais constitui o espaço de Disse. Células de Kupffer podem ser observadas no interior do sinusóide. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina, aumento grande.

O Hepatócito

Hepatócitos são células poliédricas, com seis ou mais superfícies, com diâmetro de 20-30 μm. Em cortes corados com hematoxilina e eosina (H&E), o citoplasma do hepatócito é eosinofílico, principalmente devido ao grande número de mitocôndrias e algum retículo endoplasmático liso. Hepatócitos localizados a distâncias variáveis dos espaços porta mostram diferenças em suas características estruturais, histoquímicas e bioquímicas. A superfície de cada hepatócito está em contato com a parede do capilar sinusóide, através do espaço de Disse, e com a superfície de outros hepatócitos. Sempre que dois hepatócitos se encontram, eles delimitam um espaço tubular entre si conhecido como **canalículo biliar** (Figs. 16.11 e 16.16 a 16.18). Os canalículos, que constituem a primeira porção do sistema de ductos biliares, são espaços tubulares com cerca de 1-2 μm de diâmetro. Eles são delimitados apenas pela membrana plasmática de dois hepatócitos e possuem um pequeno número de microvilos em seu interior (Figs. 16.17 e 16.18). As membranas celulares próximas deste canalículo estão unidas firmemente por junções de oclusão (descritas no Cap. 4). Junções comunicantes do tipo *gap* são freqüentes entre os hepatócitos e são importantes na comunicação intercelular, participando do processo de coordenação das atividades fisiológicas dessas células. Os canalículos biliares formam uma rede complexa que se anastomosa progressivamente ao longo das placas do lóbulo hepático, terminando na região do espaço porta (Figs. 16.10 e 16.11). Sendo assim, a bile flui progressivamente na direção contrária do sangue, do centro do lóbulo para a sua periferia. Na periferia, a bile adentra os **dúctulos biliares**, ou **canais de Hering** (Figs. 16.11 e 16.19), constituídos por células cuboidais. Após uma curta distância, esses canais cruzam os hepatócitos limitantes do lóbulo (os mais periféricos) e terminam nos **ductos biliares** localizados no espaço porta (Figs. 16.10, 16.11 e 16.19). Ductos biliares são formados por epitélio cubóide ou colunar e possuem uma bainha distinta de tecido conjuntivo. Esses ductos gradualmente aumentam e se fundem, formando o **ducto hepático**, que subseqüentemente deixa o fígado.

A superfície do hepatócito que está voltada para o espaço de Disse possui muitos microvilos, mas existe sempre um espaço entre eles e a parede do sinusóide (Figs. 16.17 e 16.20). O hepatócito possui um ou dois núcleos

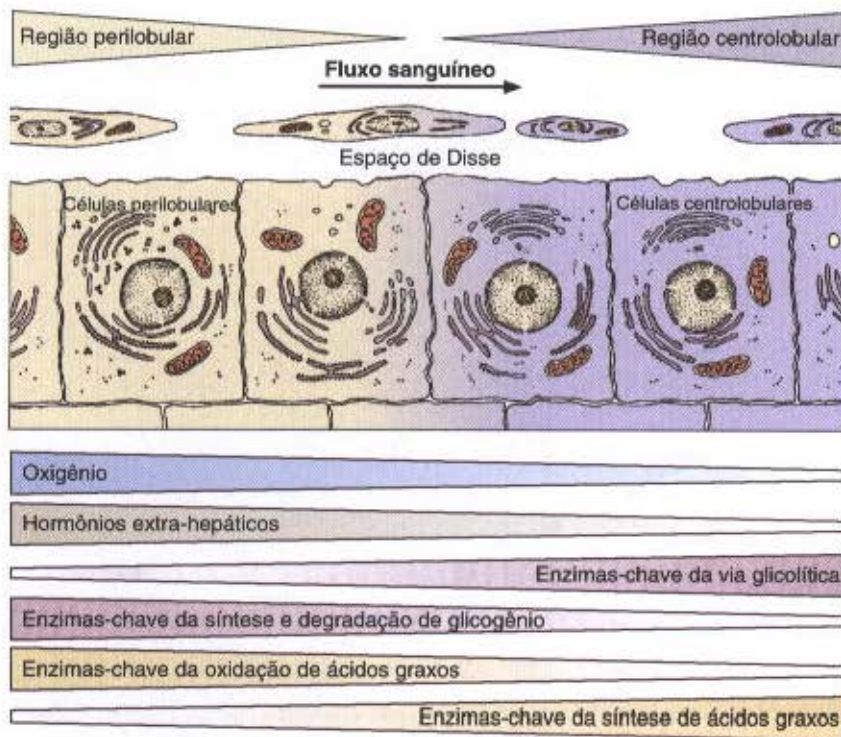



Fig. 16.15 Heterogeneidade dos hepatócitos nas regiões perilobular e centrolobular. (Cortesia de A Brecht.) Células na região perilobular são aquelas mais próximas do espaço porta e, conseqüentemente, as primeiras a alterar o conteúdo do sangue ou a serem afetadas por ele. As próximas são as células na região intermediária, enquanto as células da região centrolobular recebem o sangue já alterado pelas células das regiões anteriores. Por exemplo, após uma refeição, células da periferia dos lóbulos são as primeiras a receber a glicose absorvida e armazená-la em glicogênio. A glicose não captada por estas células é provavelmente utilizada pelas células da próxima região. No jejum, as células periféricas (perilobulares) seriam as primeiras a responder à queda na glicemia, quebrando glicogênio e liberando glicose para a circulação sanguínea. Neste processo, células das regiões intermediária e centrolobular não respondem à condição de jejum até que o estoque de glicogênio nas células perilobulares seja depletado. Este arranjo em zonas é responsável por algumas das diferenças na susceptibilidade dos hepatócitos a diversos agentes nocivos ou em condições patológicas.

redondados contendo um ou dois nucléolos. Alguns núcleos são poliplóides, contendo múltiplos do número haplóide de cromossomos. Núcleos poliplóides são caracterizados pelo seu tamanho maior, que é proporcional à ploidia. O hepatócito possui abundante retículo endoplasmático, tanto liso quanto rugoso (Figs. 16.17 e 16.21). No hepatócito, o retículo endoplasmático rugoso forma agregados que se dispersam no citoplasma; estes são freqüentemente denominados corpos basofílicos. Diversas proteínas (p. ex., albumina, fibrinogênio) são sintetizadas em polirribossomos nessas estruturas. Vários processos importantes acontecem no retículo endoplasmático liso, que está distribuído difusamente pelo citoplasma. Esta organela é responsável pelos processos de oxidação, metilação e conjugação requeridos para a inativação ou detoxificação de várias substâncias antes de sua excreção pelo organismo. O retículo endoplasmático liso é um sistema lábil, que reage prontamente às moléculas recebidas pelo hepatócito. Um dos principais processos que acontecem no retículo endoplasmático liso é a conjugação da bilirrubina tóxica e hidrofóbica (insolúvel em água) com o glucuronato pela enzima glucuronil-transferase, para formar o **glucuronato de bilirrubina**, não-tóxico e solúvel em água. Este conjugado é excretado na bile pelos hepatócitos (Fig. 16.24). A bilirrubina resulta principalmente da quebra da hemoglobina e é formada pelo sistema mononuclear fagocitário (que inclui as células de Kupffer dos capilares sinusóides), sendo transportada para os hepatócitos. Quando bilirrubina ou glucuronato de bilirrubina não são excretados, podem ocorrer várias doenças caracterizadas por icterícia (Fig. 16.24).

APLICAÇÃO MÉDICA

Uma das causas mais freqüentes de icterícia (presença de pigmentos biliares no sangue) em recém-nascidos é o estado subdesenvolvido do retículo endoplasmático liso de seus hepatócitos (hiperbilirrubinemia neonatal). O tratamento atual para estes casos é a exposição à luz azul de lâmpadas fluorescentes comuns, que transforma a bilirrubina não conjugada em um fotoisômero solúvel em água que pode ser excretado pelos rins.

O hepatócito freqüentemente contém glicogênio. Este polissacarídeo aparece ao microscópio eletrônico na forma de agregados elétron-densos no citossol, freqüentemente associados ao retículo endoplasmático liso (Figs. 16.17 e 16.22). A quantidade de glicogênio presente no fígado va-

Fig. 16.16 Micrografia eletrônica de varredura mostrando a ramificação dos canalículos biliares no fígado. Observar os microvilos na superfície interna do canalículo. (Reproduzido, com permissão, de Motta P et al: *The Liver: An Atlas of Scanning Electron Microscopy*. Igaku-Shonin, 1978.)

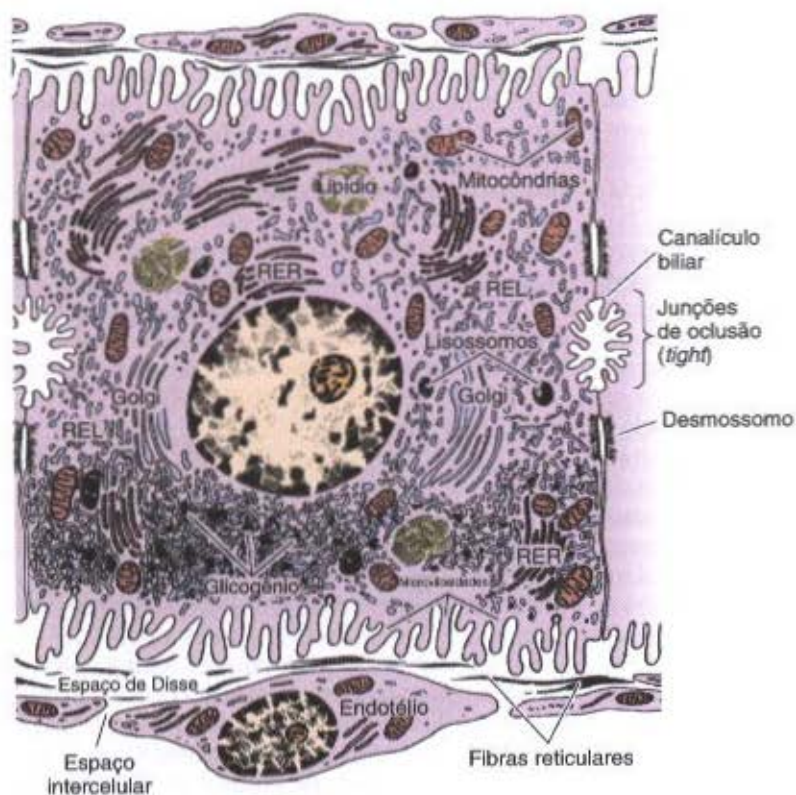



Fig. 16.17 Desenho ilustrando a ultra-estrutura de um hepatócito. RER, retículo endoplasmático rugoso; REL, retículo endoplasmático liso. Células dos capilares sinusóides também estão demonstradas. ×10.000.

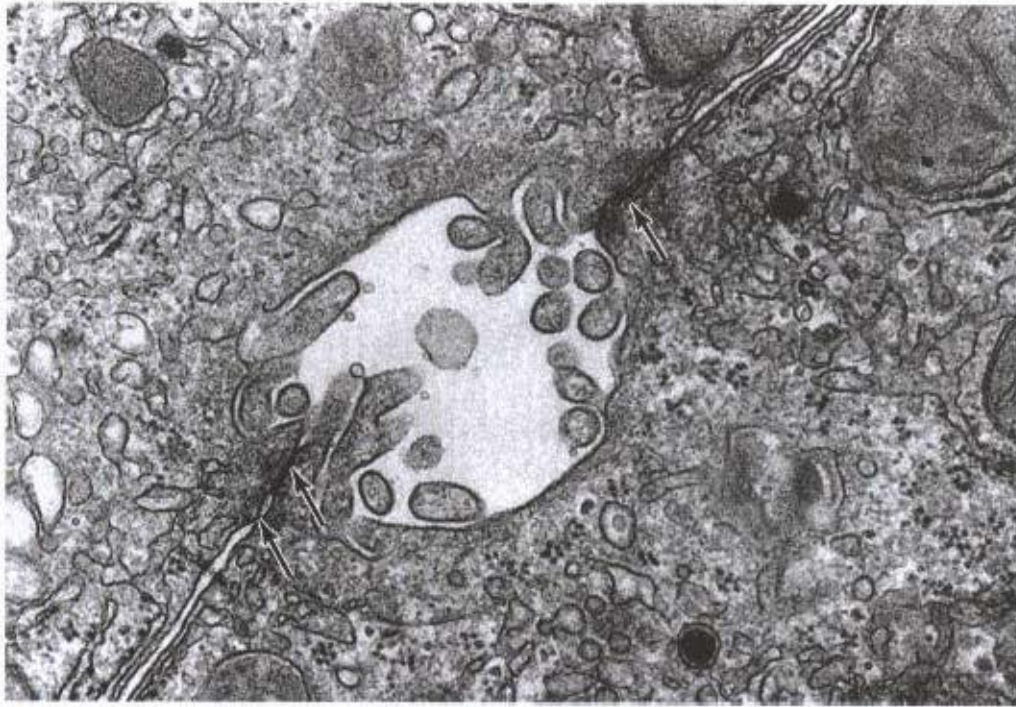



Fig. 16.18 Micrografia eletrônica mostrando um canalículo biliar no fígado de rato. Observar os microvilos no lúmen e os complexos juncionais (setas) que selam este espaço, separando-o do espaço extracelular. ×54.000. (Cortesia de SL Wissig.)

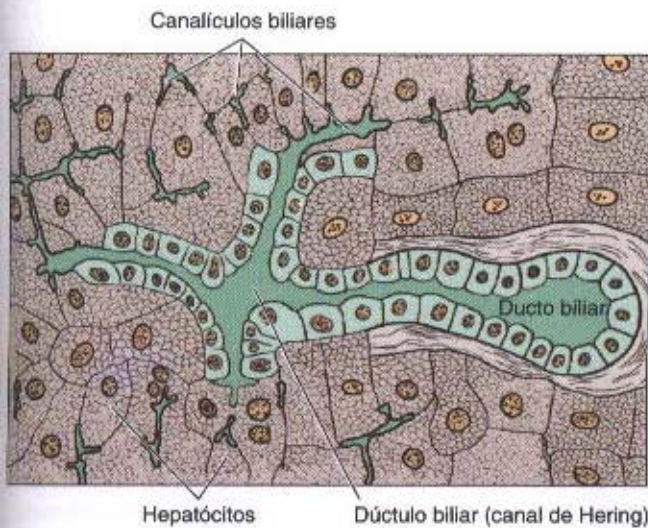



Fig. 16.19 Desenho ilustrando a confluência dos canalículos biliares e a formação dos dúctulos biliares, que são revestidos por epitélio cúbico simples. Os dúctulos se fundem aos ductos biliares localizados nos espaços porta.

ria de acordo com um ritmo circadiano e também depende do estado nutricional do indivíduo. O glicogênio hepático é um depósito de glicose, sendo mobilizado quando a glicose sanguínea cai abaixo do nível adequado. Desta forma, os hepatócitos contribuem para manter a glicemia estável, possuindo uma das principais fontes de energia para utilização pelo organismo.

Cada hepatócito possui aproximadamente 2.000 mitocôndrias. Outro componente celular freqüente é a gotícula lipídica, cuja quantidade varia muito. Os lisossomos do hepatócito são importantes na degradação e renovação das organelas intracelulares. Assim como os lisossomos, os peroxissomos, abundantes nos hepatócitos, são organelas que contêm enzimas. Algumas das suas funções são a oxidação de ácidos graxos em excesso, quebra do peróxido de hidrogênio gerado por esta oxidação (por meio da atividade da enzima catalase), quebra de purinas em excesso (APM, GMP) com conseqüente formação de ácido úrico e participação na síntese de colesterol, ácidos biliares e alguns lipídios utilizados para a síntese de mielina. Os complexos de Golgi no hepatócito também são numerosos – até 50 por célula. As funções desta organela incluem a formação de lisossomos e a secreção de proteínas plasmáticas (p. ex., albumina, proteínas do sistema complemento), glicoproteínas (p. ex., transferrina) e lipoproteínas (p. ex., VLDL).

APLICAÇÃO MÉDICA

Uma variedade de doenças genéticas envolvendo a função de peroxissomos ocorre em humanos, muitas devido a mutações em enzimas desta organela. Como exemplo, a **adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD)** resulta de uma incapacidade de metabolizar ácidos graxos corretamente, resultando na deterioração das bainhas de mielina dos neurônios. Uma tentativa de encontrar um tratamento efetivo foi tema do filme *O Óleo de Lourenço*, de 1992.

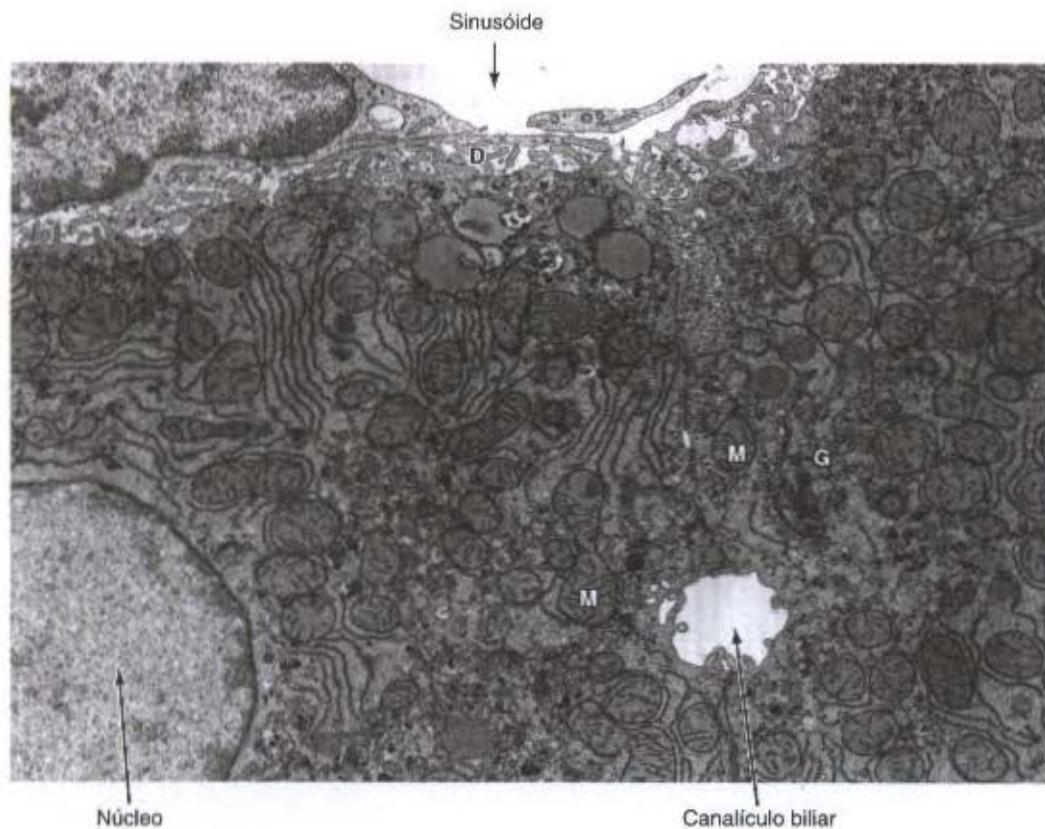



Fig. 16.20 Micrografia eletrônica do fígado. Observar os dois hepatócitos adjacentes com um canalículo biliar entre eles. Os hepatócitos contêm numerosas mitocôndrias (M), retículo endoplasmático liso e rugoso. Um complexo de Golgi proeminente (G) está próximo do canalículo biliar. O sinusóide é revestido por células endoteliais com amplas fenestras abertas. O espaço de Disse (D) ocupado por numerosos microvilos que se projetam dos hepatócitos. ×9.200. (Cortesia de D Schmucker.)

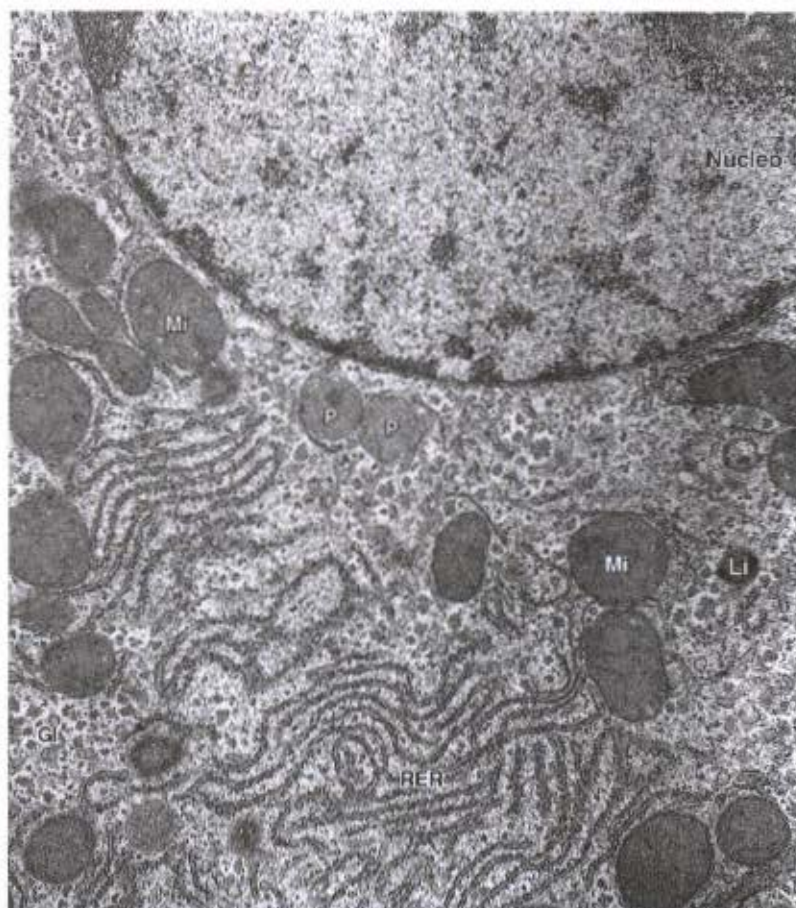



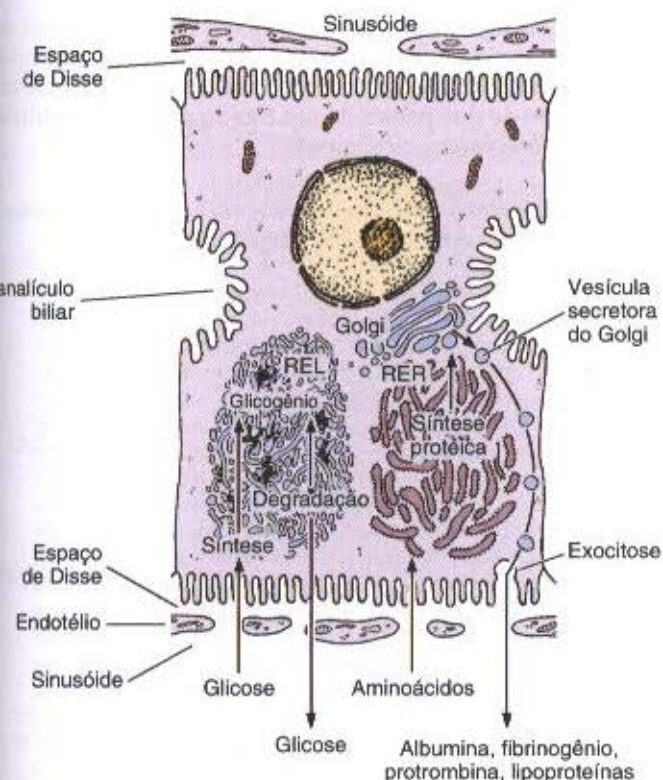
Fig. 16.21 Micrografia eletrônica mostrando um hepatócito. No citoplasma, abaixo do núcleo, podem ser observadas mitocôndrias (Mi), retículo endoplasmático rugoso (RER), glicogênio (Gl), lisossomos (Li) e peroxissomos (P). ×6.600.

ig. 16.22 Síntese protéica e armazenamento de carboidratos no ígado. O carboidrato é armazenado na forma de glicogênio, geralmente associado ao retículo endoplasmático liso (REL). Quando a glicose é necessária, o glicogênio é degradado. Em diversas patologias, a degradação de glicogênio é deprimida, resultando em acúmulos intracelulares anormais de glicogênio. Proteínas produzidas pelos hepatócitos são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso (RER), o que explica por que lesões em hepatócitos ou jejum prolongado levam a uma diminuição na quantidade de albumina, fibrinogênio e protrombina no sangue. O bloqueio dessa função gera diversas complicações, já que muitas dessas proteínas são carreadoras, importantes para a pressão osmótica do sangue e para a coagulação.

Fig. 16.23 Mecanismo de secreção dos ácidos biliares. Cerca de 90% dos ácidos biliares são captados pelo epitélio intestinal e transportados para o fígado. Os 10% restantes são sintetizados no fígado pela conjugação do ácido cólico com os aminoácidos glicina e taurina. Este processo ocorre no retículo endoplasmático liso (REL).

O hepatócito é, provavelmente, a célula mais versátil do organismo. É uma célula com funções endócrinas e exócrinas, que também acumula, detoxifica e transporta diversas substâncias. Além de sintetizar proteínas para a sua própria manutenção, o hepatócito produz várias proteínas plasmáticas para exportação – dentre elas a albumina, protrombina, fibrinogênio e lipoproteínas. Estas proteínas são sintetizadas em polirribossomos aderidos ao retículo endoplasmático rugoso. Geralmente o hepatócito não armazena proteínas em grânulos de secreção no citoplasma, mas secreta continuamente para a circulação sanguínea (Fig. 16.22). Cerca de 5% da proteína exportada pelo fígado é produzida pelas células de Kupffer; o restante é sintetizado pelos hepatócitos.

A secreção de bile é uma função exócrina, já que os hepatócitos captam do sangue, transformam e excretam vários componentes para o interior dos canalículos biliares. Além de água e eletrólitos, a bile possui diversos outros componentes essenciais: ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e bilirrubina. A secreção de ácidos biliares está ilustrada na Fig. 16.23. Cerca de 90% dos ácidos biliares derivam da absorção pelo epitélio intestinal no íleo e são transportados pelo hepatócito, do sangue para o canalículo biliar (recirculação êntero-hepática). Os 10% restantes são sintetizados no retículo endoplasmático liso do hepatócito por meio de conjugação do ácido cólico (sintetizado pelo fígado a partir do colesterol) com os aminoácidos glicina ou taurina, produzindo ácidos glicocólico ou taurocólico, respectivamente. Ácidos biliares desempenham papel importante na emulsificação de lipídios no trato digestivo, facilitando a digestão pelas lipases e sua subseqüente absorção.

APLICAÇÃO MÉDICA

Proporções anormais de ácidos biliares podem levar à formação de cálculos na vesícula, que podem bloquear o fluxo de bile e provocar icterícia, devido à ruptura das junções oclusivas ao redor dos canalículos biliares.

Lipídios e carboidratos são armazenados no fígado na forma de triglicerídeos e glicogênio, respectivamente. Esta capacidade de armazenar metabólitos é importante, porque supre o organismo de substratos energéticos no período entre refeições. O fígado também serve como um importante compartimento de armazenamento de algumas

vitaminas, especialmente a vitamina A. Esta vitamina se origina da dieta, chegando ao fígado juntamente com outros lipídios absorvidos na forma de quilomícrons. No fígado, a vitamina A é armazenada nas células de Ito.

O hepatócito também é responsável pela conversão de aminoácidos em glicose, por meio de um processo enzimático complexo denominado **gliconeogênese** (Gr. *glykys*, doce, + *neos*, novo, + *genesis*, produção). É também o principal sítio de desaminação de aminoácidos, processo que resulta na produção de uréia. A uréia é transportada para os rins através do sangue, sendo excretada na urina.

Várias drogas e substâncias podem ser inativadas por oxidação, metilação ou conjugação. As enzimas que participam desses processos estão localizadas principalmente no retículo endoplasmático liso. Muitas drogas são lipofílicas, capazes de atravessar a membrana das células intestinais. Estas drogas tornam-se mais hidrofílicas por meio de processos oxidativos nos hepatócitos, gerando produtos solúveis em água. Tais produtos são freqüentemente conjugados a glucuronato, sulfato ou glutationa, sendo exportados para o plasma ou bile por meio de proteínas transportadoras localizadas na membrana dos hepatócitos. Assim, a excreção dessas substâncias ocorre no rim ou no trato gastrointestinal. Como exemplo, a enzima glucuronil-transferase, que conjuga glucuronato à bilirrubina, também promove a conjugação de diversos outros compostos como esteróides, barbitúricos, antihistamínicos e anticonvulsivantes. Sob certas condições, drogas que são inativadas no fígado podem induzir um aumento no retículo endoplasmático liso do hepatócito, aumentando assim a capacidade de detoxificação do órgão.

APLICAÇÃO MÉDICA

A administração de barbitúricos a animais de laboratório resulta num rápido aumento do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos. Estas drogas também aumentam a síntese de glucuronil-transferase, o que as torna úteis no tratamento de deficiências dessa enzima.

Algumas drogas podem ser tóxicas para o fígado, freqüentemente lesando os hepatócitos e gerando um quadro clínico que se assemelha ao quadro da hepatite viral, caracterizado por mal-estar súbito e icterícia associada a uma atividade elevada de aminotransferases. Cada droga possui seu padrão de injúria, dependendo da predominância de lesão aos hepatócitos, envolvimento do trato biliar ou reações alérgicas. Uma falência hepática pode ocorrer dentro de uma semana ou mais do início da doença, principalmente se o paciente persistir na utilização do medicamento após o início dos sintomas.

Regeneração Hepática

Apesar de possuir um ritmo lento de renovação celular, o fígado possui uma capacidade de regeneração extraordinária. Em alguns animais, a perda de tecido hepático por remoção cirúrgica ou pela ação de substâncias tóxicas dispara um mecanismo pelo qual os hepatócitos começam a se multiplicar, continuando até que a massa original de tecido tenha sido restaurada. Em humanos esta capacidade é consideravelmente restrita, mas sua importância reside no fato de que partes de um fígado podem ser utilizadas em transplantes cirúrgicos.

APLICAÇÃO MÉDICA

O fígado regenerado é geralmente bem organizado, exibindo o arranjo lobular típico e, conseqüentemente, função normalizada. No entanto, quando os hepatócitos são repetidamente agredidos durante um longo período, sua multiplicação é seguida de um aumento significativo na quantidade de tecido conjuntivo (Fig. 16.25). Ao invés da organização normal dos lóbulos hepáticos, ocorre a formação de nódulos de diferentes tamanhos, muitos dos quais são visíveis a olho nu. Estes nódulos são compostos por uma massa central de hepatócitos em arranjo desordenado, circundada por grande quantidade de tecido conjuntivo denso. Esta desorganização, denominada **cirrose**, é um processo progressivo e irreversível, levando à falência do órgão e, freqüentemente, ao óbito. Trata-se de uma fibrose difusa, afetando todo o fígado, resultante de diversas condições que afetam a arquitetura hepática.

A cirrose pode ocorrer como conseqüência de injúrias progressivas e duradouras aos hepatócitos, produzidas por agentes variados como etanol, drogas ou outros agentes químicos, hepatite viral (principalmente tipos B, C ou D) e doença hepática auto-imune. Em algumas regiões do mundo, a infecção pelo parasita intestinal *Schistosoma* é uma causa freqüente de cirrose. Ovos desse parasita são transportados pelo sangue venoso e ficam retidos nos sinusóides hepáticos, lesando os hepatócitos.

O dano hepático produzido pelo álcool é responsável por muitos dos casos de cirrose, porque o etanol é metabolizado primariamente no fígado. Alguns dos supostos mecanismos patogênicos na lesão hepática induzida pelo álcool são a formação de radicais livres (provavelmente devido à peroxidação lipídica), a geração de acetaldeído, citocinas pró-inflamatórias e citocinas com ação fibrogênica. O etanol também altera a regeneração hepática através de um mecanismo ainda não conhecido, favorecendo o desenvolvimento da cirrose.

TRATO BILIAR

A bile produzida pelos hepatócitos flui através dos **canalículos biliares, dúctulos biliares (canais de Hering)** e **ductos biliares.** Estas estruturas se fundem gradualmente, formando uma rede que converge para formar os **ductos hepáticos direito e esquerdo.** Estes fundem-se para formar o ducto hepático que, após receber o ducto cístico proveniente da vesícular biliar, continua até o duodeno como **ducto colédoco ou ducto biliar comum.**

Os ductos hepático, cístico e biliar comum são revestidos por uma membrana mucosa com epitélio colunar simples. A lâmina própria é delgada e circundada por uma camada de músculo liso discreta. Esta camada muscular torna-se mais espessa próximo do duodeno e finalmente, na porção intramural, forma um esfíncter que regula o fluxo de bile (**esfíncter de Oddi**).

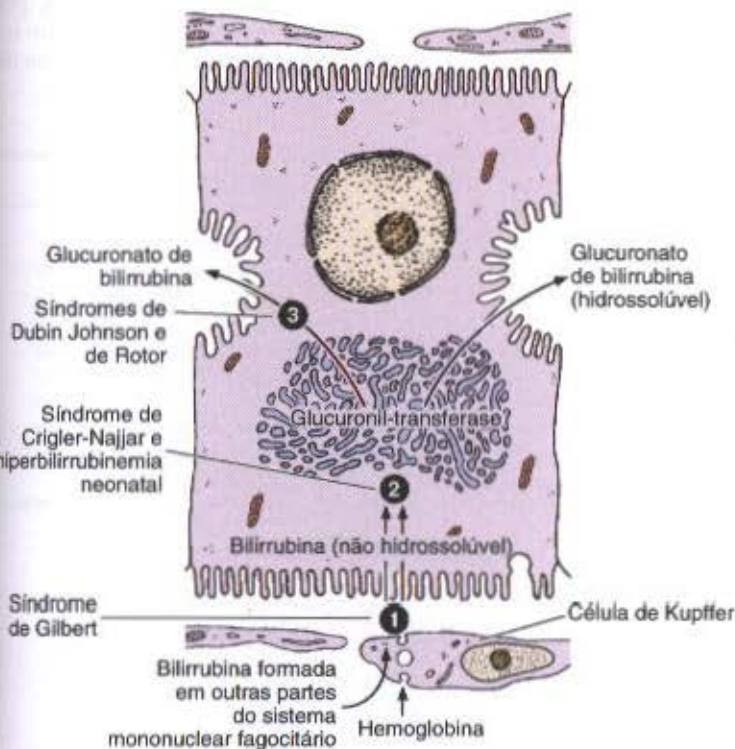
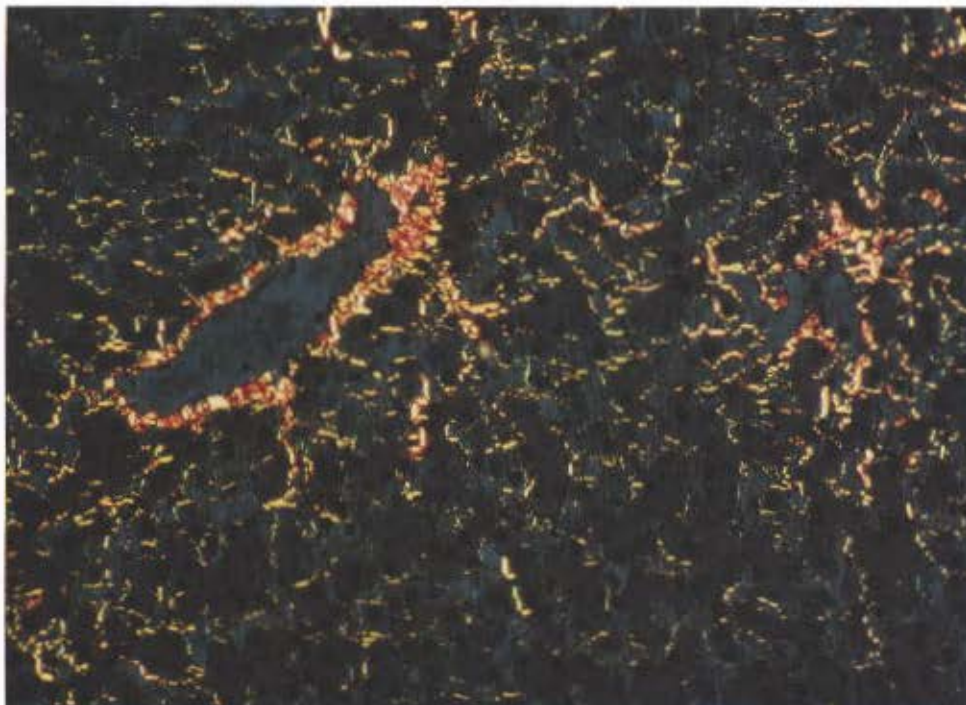



Fig. 16.24 Secreção de bilirrubina. A bilirrubina, insolúvel em água, é derivada do metabolismo de hemoglobina nos macrófagos. A atividade glucuronil-transferase nos hepatócitos é responsável pela conjugação da bilirrubina com glucuronato no retículo endoplasmático liso, formando um composto solúvel em água, o glucuronato de bilirrubina. Quando a secreção de bile é bloqueada, a bilirrubina amarela ou glucuronato de bilirrubina não é excretada; ela se acumula no sangue, causando a icterícia. Diversos processos incorretos nos hepatócitos podem causar doenças que produzem icterícia: um defeito na capacidade da célula de captar a bilirrubina (1); a inabilidade da célula em conjugar bilirrubina, devido a uma deficiência na atividade glucuronil-transferase (2); ou problemas na transferência e excreção do glucuronato de bilirrubina para o canalículo biliar (3). Uma das causas mais freqüentes de icterícia, embora não relacionada à atividade dos hepatócitos, é a obstrução do fluxo de bile como resultado de cálculos ou tumores.

ig. 16.25 Fotomicrografia de fígado humano com cirrose causada pela ação inflamatória de ovos de *Schistosoma*, que aumentou o onteúdo de colágeno e resultou em distúrbios circulatórios. Coloração Picro-sirius. Aumento médio.

VESÍCULA BILIAR

A vesícular biliar é um órgão oco, com formato de pêra, aderido à superfície inferior do fígado. Pode armazenar de 30 a 50 ml de bile. A parede da vesícula consiste em uma membrana mucosa composta de epitélio colunar simples e lâmina própria, uma camada de músculo liso, uma camada de tecido conjuntivo perimuscular e uma membrana serosa (Fig. 16.26).

A camada mucosa possui pregas abundantes que são particularmente evidentes quando a vesícula está vazia. As células epiteliais são ricas em mitocôndrias e possuem núcleo localizado no terço basal (Fig. 16.27). Todas estas células são capazes de secretar pequenas quantidades de muco. Glândulas mucosas tubuloacinosas estão presentes próximo do ducto cístico, sendo responsáveis pela secreção da maior parte do muco presente na bile.

A principal função da vesícula biliar é armazenar bile, concentrá-la através da absorção de água e secretá-la no trato digestivo quando necessário. Este processo depende de um mecanismo de transporte ativo de sódio no epitélio de revestimento da vesícula. A contração da musculatura lisa da vesícula é induzida pela **colecistoquinina**, hormônio produzido por células enteroendócrinas do intestino delgado (células I). A secreção de colecistoquinina, por sua vez, é estimulada pela presença de nutrientes no intestino delgado, particularmente por ácidos graxos da dieta.

APLICAÇÃO MÉDICA

Tumores das Glândulas Digestivas

Muitos tumores malignos do fígado derivam do parênquima hepático ou das células epiteliais dos ductos biliares. A patogênese do **carcinoma hepatocelular** não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que esteja associada com diversas desordens adquiridas, como por exemplo hepatite viral crônica (B ou C), cirrose, etc. No pâncreas exócrino, muitos tumores originam-se das células epiteliais dos ductos; a taxa de mortalidade associada a esses tumores pancreáticos é elevada.

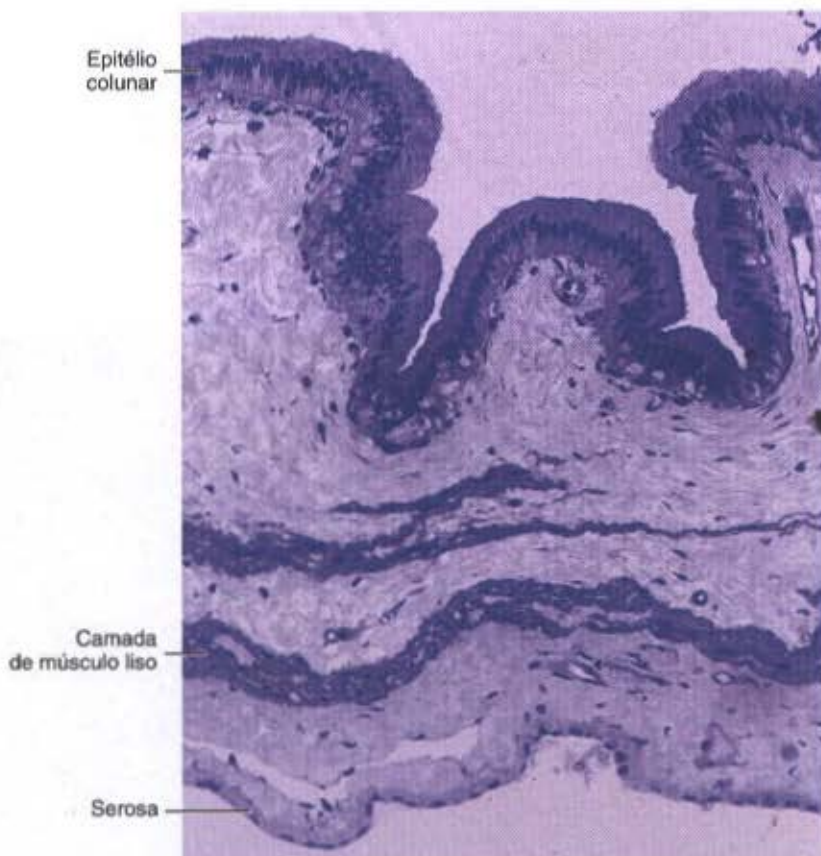



Fig. 16.26 Fotomicrografia mostrando a parede da vesícula biliar. Observar o epitélio de revestimento colunar e a camada de músculo liso. Coloração pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento pequeno.

Fig. 16.27 Micrografia eletrônica mostrando a vesícula biliar de preá. Observar as microvilosidades (MV) na superfície das células e os grânulos de secreção (G) contendo muco. As setas indicam os espaços intercelulares. Estas células epiteliais transportam íons sódio e cloreto do lúmen para o tecido conjuntivo subjacente. A água segue estes íons passivamente, tornando a bile mais concentrada. ×5.600.

BIBLIOGRAFIA

Pâncreas e Glândulas Salivares

Cook DI et al: Secretion by the major salivary glands. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Lowe ME: The structure and function of pancreatic enzymes. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Mason DK, Chisholm DM: *Salivary Glands in Health and Disease*. Saunders, 1975.

McDaniel ML et al: Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;**211**:24.

Fígado e Trato Biliar

Geerts A et al: Fat-storing (Ito) cell biology. In: *The liver: Biology and Pathobiology*. Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA (editores). Raven Press, 1994.

Gerber MA, Swan NT: Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:709.

Ito T, Shibasaki S: Electron microscopic study on the hepatic sinusoidal wall and the fat-storing cells in the human normal liver. *Arch Histol Jpn* 1968;**29**:137.

Jones AL, Fawcett CW: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital. *J Histochem Cytochem* 1966;**14**:215.

Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;**349**:474.

Maddrey WC: Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;**4**:115.

Minato Y et al: The role of fat-storing cells in Disse space fibrogenesis in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1983;**3**:559.

Rouiller C (editor): *The Liver: Morphology, Biochemistry, Physiology*. 2 vol. Academic Press, 1963, 1964.

Trutman M, Sasse D: The lymphatics of the liver. *Anat Embryol* 1994;**190**:201.

17

Aparelho Respiratório

aparelho respiratório é constituído pelos pulmões e um siste-
a de tubos que comunicam o parênquima pulmonar com o meio
terior. É costume distinguir no aparelho respiratório (Fig. 17.1)
na **porção condutora**, que compreende as fossas nasais,
sofaringe, laringe, traquéia, brônquios e bronquíolos, e uma
rção respiratória (onde têm lugar as trocas de gases), consti-
ída pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvé-
os. Os **alvéolos** são estruturas de paredes muito delgadas, que
cilitam a troca do CO_2 do sangue pelo O_2 do ar inspirado. A
aior parte do parênquima pulmonar é constituída por alvéolos.

Além de possibilitar a entrada e a saída de ar, a porção
ndutora exerce as importantes funções de limpar, umede-
r e aquecer o ar inspirado, para proteger o delicado revesti-
ento dos alvéolos pulmonares. Para assegurar a passagem
ntínua de ar, a parede da porção condutora é constituída por
na combinação de cartilagem, tecido conjuntivo e tecido
uscular liso, o que lhe proporciona suporte estrutural, flexi-
lidade e extensibilidade. A mucosa da parte condutora é re-
stida por um epitélio especializado, o epitélio respiratório.

PITÉLIO RESPIRATÓRIO

maior parte da porção condutora é revestida por epitélio
liado pseudo-estratificado colunar com muitas células ca-
ciformes, denominado **epitélio respiratório** (Fig. 17.2).

O epitélio respiratório típico consiste em cinco tipos celu-
res, identificáveis ao microscópio eletrônico. O tipo mais
undante é a **célula colunar ciliada**. Cada uma possui cerca
300 cílios na sua superfície apical (Figs. 17.2 e 17.3) e, em-
ixo dos corpúsculos basais dos cílios, há numerosas mito-
ndrias, que fornecem ATP para os batimentos ciliares.

APLICAÇÃO MÉDICA

A **síndrome dos cílios imóveis**, que causa esterilidade no homem e infecção crônica das vias respiratórias em ambos os sexos, é devida à imobilidade dos cílios e flagelos, algumas vezes em conseqüência da deficiência na proteína dineína. Esta proteína participa da movimentação dos cílios e flagelos (ver Cap. 2).

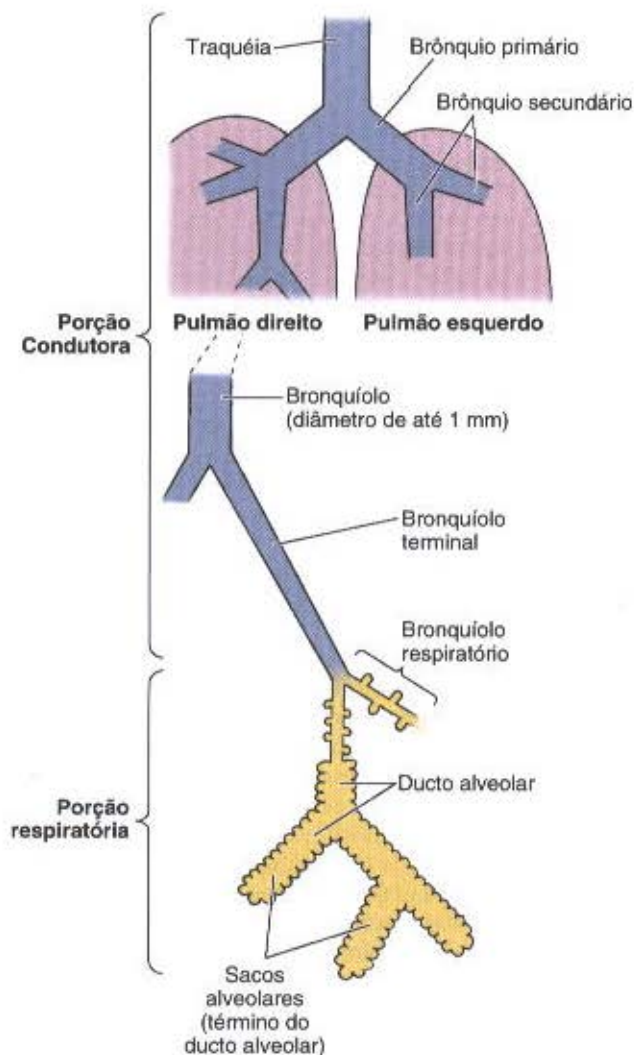



Fig. 17.1 As principais divisões do aparelho respiratório. Para tornar o desenho mais claro e didático, as proporções das estruturas foram alteradas. Por exemplo, os bronquíolos respiratórios são muito mais curtos do que aparecem no desenho.

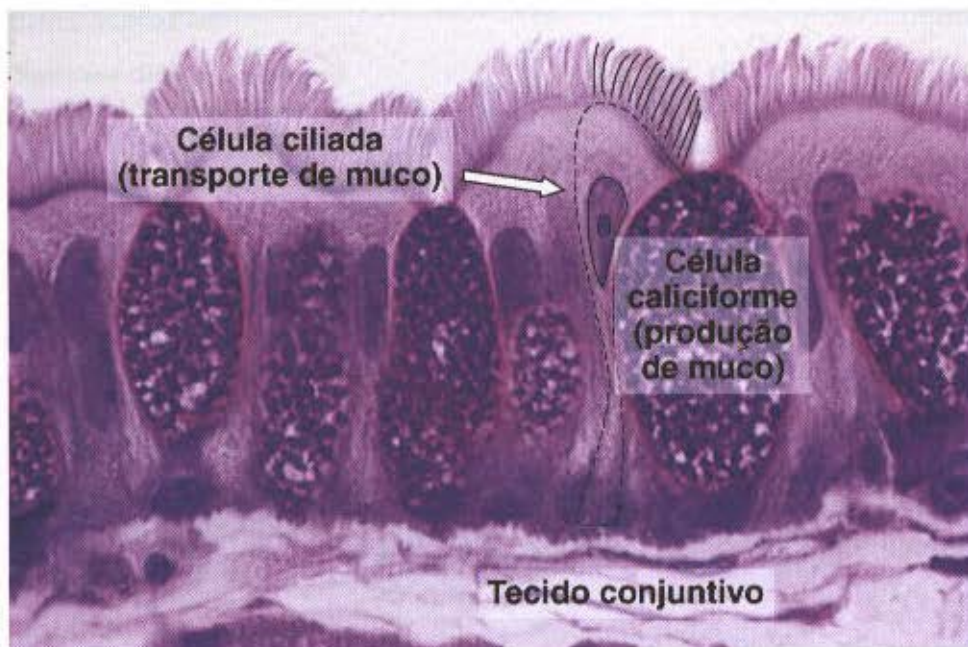



Fig. 17.2 Fotomicrografia mostrando os principais componentes do epitélio respiratório (pseudo-estratificado ciliado com células caliciformes). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

Em termos quantitativos, vêm em segundo lugar as **células caliciformes** (Fig. 17.2), secretoras de muco e descritas no Cap. 4. A parte apical dessas células contém numerosas gotículas de muco composto de glicoproteínas. As demais células colunares são conhecidas como **células em escova** (***brush cells***), devido aos numerosos microvilos presentes em suas superfícies apicais (Fig. 17.4). Na base das células em escova existem terminações nervosas aferentes, e essas células são consideradas **receptores sensoriais**.

Existem ainda as **células basais**, que são pequenas e arredondadas, também apoiadas na lâmina basal, mas que não se estendem até a superfície livre do epitélio. Estas células são células-tronco (*stem cells*) que se multiplicam continuamente, por mitose, e originam os demais tipos celulares do epitélio respiratório. Finalmente, encontra-se a **célula granular**, que parece a célula basal mas possui numerosos grânulos com diâmetro de 100-300 nm, os quais apresentam a parte central mais densa aos elétrons. Estudos histoquímicos mostraram que as células granulares pertencem ao sistema neuroendócrino difuso (ver Cap. 4). Todas as células do epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado apóiam-se na lâmina basal.

A mucosa da porção condutora é um componente importante do sistema imunitário, sendo rica em linfócitos isolados e em nódulos linfáticos, além de plasmócitos e macrófagos. As áreas da lâmina própria que contêm nódulos linfáticos são recobertas por células M semelhantes às descritas nos Caps. 14 e 15. São células que captam antígenos, transferindo-os para os macrófagos e linfócitos dispostos em cavidades amplas do seu citoplasma. Esses linfócitos migram, levando para outros órgãos linfáticos informações sobre as macromoléculas antigênicas, que podem fazer parte de um microrganismo. A mucosa do aparelho respiratório é uma interface do meio interno com o ar inspirado (meio externo) e protege o organismo contra as impurezas do ar.

APLICAÇÃO MÉDICA

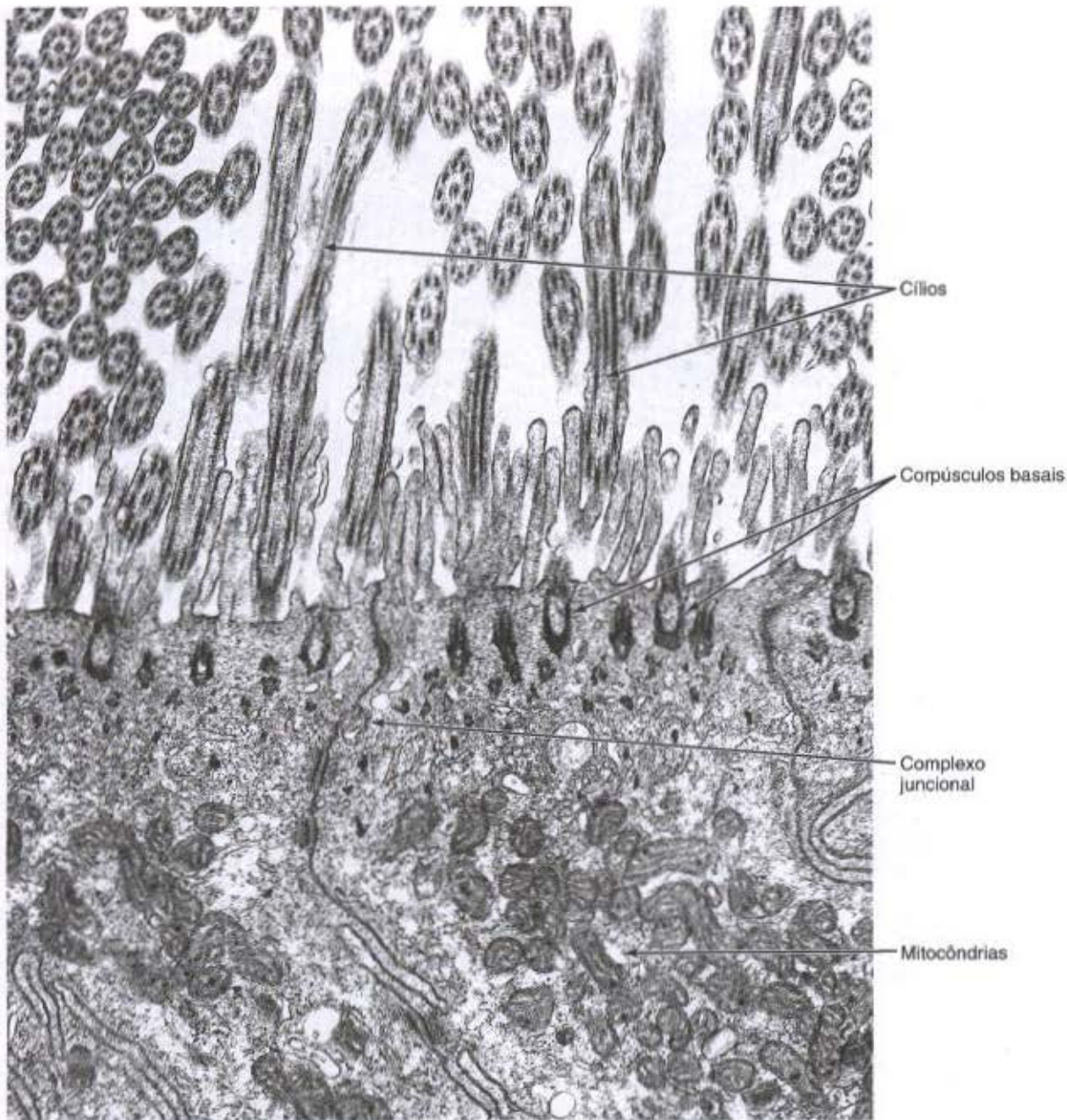
Desde as cavidades nasais até a laringe existem porções de epitélio estratificado pavimentoso, em vez do epitélio respiratório. O epitélio estratificado pavimentoso está presente nas regiões diretamente expostas ao fluxo de ar e à possibilidade de abrasão (por exemplo, orofaringe, epiglote, cordas vocais). Esse tipo de epitélio oferece melhor proteção ao atrito do que o epitélio respiratório. Quando ocorrem modificações na corrente de ar e no direcionamento de substâncias abrasivas do ambiente, determinadas áreas de epitélio colunar pseudo-estratificado se transformam em epitélio estratificado pavimentoso. Nos fumantes de cigarros tem lugar um aumento no número das células caliciformes e redução da quantidade de células ciliadas. O aumento da produção de muco nos fumantes facilita uma retenção mais eficiente de poluentes, porém a redução das células ciliadas devido ao excesso de CO produzido pelos cigarros resulta na diminuição do movimento da camada de muco, o que freqüentemente leva à obstrução parcial dos ramos mais finos da porção condutora do aparelho respiratório.

FOSSAS NASAIS

São revestidas por uma mucosa com diferentes estruturas, segundo a região considerada. Distinguem-se nas fossas nasais três regiões: o **vestíbulo**, a **área respiratória** e a **área olfatória**.

Vestíbulo e Área Respiratória

O **vestíbulo** é a porção mais anterior e dilatada das fossas nasais, sua mucosa é continuação da pele do nariz, porém o epitélio estratificado pavimentoso da pele logo perde sua camada de queratina e o tecido conjuntivo da derme dá origem à lamina própria da mucosa. Os pêlos curtos (**vibrissas**) e a secreção das glândulas sebáceas e sudorí-

ig. 17.3 Elétron-micrografia de células colunares ciliadas. Observar os microtúbulos dos cílios cortados transversal e obliquamente. io ápice das células, os corpúsculos basais, estruturas densas em forma de U, onde se inserem os cílios. Abaixo, um acúmulo de itocôndrias. As setas indicam um complexo juncional entre duas células vizinhas. Aproximadamente 10.000 ×.

aras presentes no vestíbulo constituem uma barreira à enetração de partículas grosseiras nas vias aéreas.

A **área respiratória** compreende a maior parte das fosas nasais. A mucosa dessa região é recoberta por epitélio seudo-estratificado colunar ciliado, com muitas células aliciformes (epitélio respiratório, já descrito). Nesse local lâmina própria contém glândulas mistas (serosas e mucosas), cuja secreção é lançada na superfície do epitélio.

O muco produzido pelas glândulas mistas e pelas células caliciformes prende microrganismos e partículas inertes, sendo deslocado ao longo da superfície epitelial em direção à faringe, pelo batimento ciliar. Esse deslocamento do muco protetor, na direção do exterior, é importante para proteger o aparelho respiratório.

A superfície da parede lateral de cada cavidade nasal apresenta-se irregular, devido à existência de três expansões ósseas chamadas **conchas** ou **cornetos**. Nos cornetos inferior e médio, a lâmina própria contém um abundante plexo venoso.

Ao passar pelas fossas nasais, o ar é aquecido, filtrado e umedecido, atribuindo-se ao plexo venoso função importante nesse aquecimento.

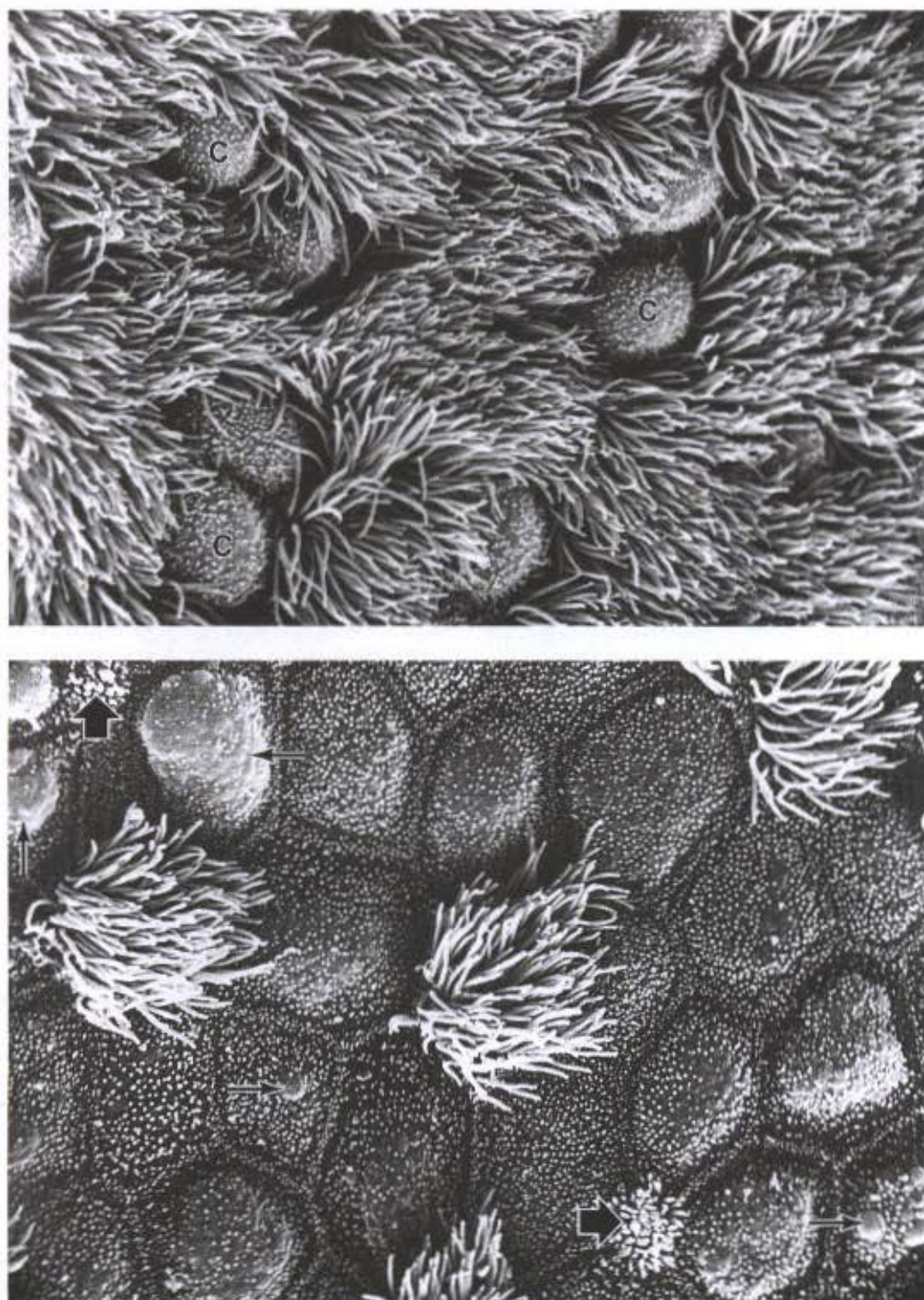



Fig. 17.4 Microscopia eletrônica de varredura da superfície da mucosa respiratória do rato. Na **micrografia de cima**, a maior part da superfície é coberta por cílios. C, célula caliciforme. Na **micrografia de baixo** aparecem acúmulos de muco sobre células calicifo mes (setas finas). As setas largas apontam células em escova. (Reproduzido com permissão de Andrews P: A scanning electro microscopic study of the extra-pulmonary respiratory tract. *Am J Anat* 139:421, 1974.)

Área Olfatória

A **área olfatória** é uma região situada na parte superior das fossas nasais, sendo responsável pela **sensibilidade olfativa**. Essa área é revestida pelo **epitélio olfatório**, que contém os **quimiorreceptores da olfação**.

O epitélio **olfatório** é um neuroepitélio colunar pseudo-estratificado, formado por três tipos celulares (Fig. 17.5).

As **células de sustentação** são prismáticas, largas no seu ápice e mais estreitas na sua base; apresentam, na sua superfície, microvilos que se projetam para dentro da camada de muco que cobre o epitélio (Fig. 17.5). Essas células têm um pigmento acastanhado que é responsável pela cor amarelo-castanha da mucosa olfatória. As **células basais** são pequenas, arredondadas, e situam-se na região basal do epitélio, entre as células olfatórias e as de sustentação; são as células-tronco (*stem cells*) do epitélio olfatório. As **células olfatórias** são neurônios bipolares que se distinguem das células de sustentação porque seus núcleos se localizam numa posição mais inferior. Suas extremidades (dendritos) apresentam dilatações elevadas, de onde partem 6-8 cílios, sem mobilidade, que são quimiorreceptores excitáveis pelas substâncias odoríferas. A presença dos cílios amplia enormemente a superfície receptora. Os axônios que nascem nas porções basais desses neurônios sensoriais reúnem-se em pequenos feixes, dirigindo-se para o sistema nervoso central.

Na lâmina própria dessa mucosa, além de abundantes vasos e nervos, observam-se glândulas ramificadas túbulo-alveolares, as glândulas de Bowman (serosas). Os ductos dessas glândulas levam a secreção para a superfície epitelial, criando uma corrente líquida contínua, que limpa os cílios das células olfatórias, facilitando o acesso de novas substâncias odoríferas.

SEIOS PARANASAIS

São cavidades nos ossos frontal, maxilar, etmóide e esfenóide revestidas por epitélio do tipo respiratório, que se apresenta baixo e com poucas células caliciformes. A lâmina própria contém apenas algumas glândulas pequenas e é contínua com o periósteo adjacente. Os seios paranasais se comunicam com as fossas nasais por intermédio de pequenos orifícios. O muco produzido nessas cavidades é drenado para as fossas nasais pela atividade das células epiteliais ciliadas.

Fig. 17.5 Esquema do epitélio olfatório, mostrando os três tipos de células (de sustentação, olfatórias e basais) e uma glândula de Bowman.

NASOFARINGE

É a primeira parte da faringe, continuando caudalmente com a **orofaringe**, porção oral desse órgão. A nasofaringe, que é separada incompletamente da orofaringe pelo palato mole, é revestida por epitélio tipo respiratório. Na orofaringe o epitélio é estratificado pavimentoso.

LARINGE

É um tubo de forma irregular que une a faringe à traquéia. Suas paredes contêm peças cartilaginosas irregulares, unidas entre si por tecido conjuntivo fibroelástico. As cartilagens mantêm a luz da laringe sempre aberta, garantindo a livre passagem do ar. As peças cartilaginosas maiores (tireóide, cricóide e a maior parte das aritenóides) são do tipo hialino: as demais são do tipo elástico. A **epiglote** é um prolongamento que se estende da laringe na direção da faringe, apresentando uma face dorsal e uma face ventral.

A mucosa forma dois pares de pregas que fazem saliência na luz da laringe. O primeiro par, superior, constitui as **falsas cordas vocais** (ou **pregas vestibulares**); a lâmina própria dessa região é frouxa e contém numerosas glândulas. O segundo par, inferior, constitui as **cordas vocais verdadeiras**, que apresentam um eixo de tecido conjuntivo muito elástico, ao qual se seguem, externamente, os músculos intrínsecos da laringe. Quando o ar passa através da laringe, esses músculos podem contrair-se, modificando a abertura das cordas vocais e condicionando a produção de sons com diferentes tonalidades.

O revestimento epitelial não é uniforme ao longo de toda a laringe. Na face ventral e parte da face dorsal da epiglote, bem como nas cordas vocais verdadeiras, o epitélio está sujeito a atritos e desgaste, sendo, portanto, do tipo estratificado pavimentoso não queratinizado. Nas demais regiões é do tipo respiratório, com cílios que batem em direção à faringe. A lâmina própria é rica em fibras elásticas e contém pequenas glândulas mistas (serosas e mucosas). Essas glândulas não são encontradas nas cordas vocais verdadeiras. Na laringe não existe uma submucosa bem definida.

TRAQUÉIA

A traquéia é uma continuação da laringe e termina ramificando-se nos dois brônquios extrapulmonares. É um tubo revestido internamente por epitélio do tipo respiratório (Fig. 17.2).

A lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras elásticas. Contém glândulas seromucosas, cujos ductos se abrem na luz traqueal.

A secreção, tanto das glândulas como das células caliciformes, forma um tubo viscoso contínuo, que é levado em direção à faringe pelos batimentos ciliares, para remover partículas de pó que entram com o ar inspirado. Além da barreira de muco, as vias aéreas apresentam um outro sistema de

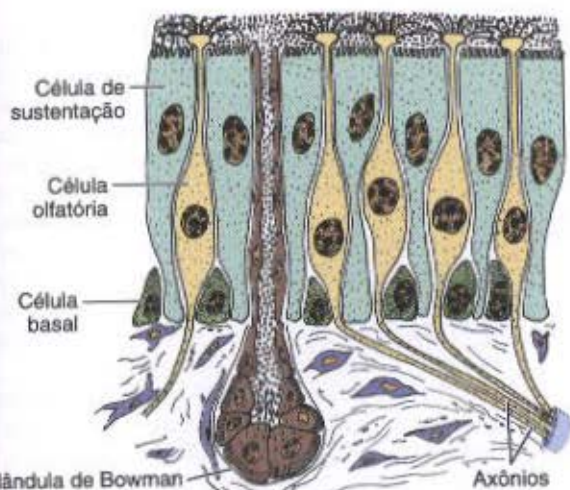



Fig. 17.6 Corte da traquéia mostrando epitélio do tipo respiratório com células caliciformes e células colunares ciliadas. Aparecem também glândulas serosas na lâmina própria e cartilagem hialina. O fluido mucoso produzido pelas células caliciformes e pelas glândulas forma uma camada que possibilita ao movimento ciliar propelir partículas estranhas para fora do sistema respiratório. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

defesa contra o meio externo, representado pela barreira linfocitária de função imunitária. Esta compreende tanto linfócitos isolados como acúmulos linfocitários ricos em plasmócitos (nódulos linfáticos e linfonodos), distribuídos ao longo da porção condutora do aparelho respiratório.

A traquéia apresenta um número variável (16 a 20) de cartilagens hialinas, em forma de C, cujas extremidades livres estão voltadas para o lado posterior. Ligamentos fibroelásticos e feixes de músculo liso prendem-se ao pericôndrio e unem as porções abertas das peças cartilaginosas em forma de C. Os ligamentos impedem a excessiva distensão do lúmen e os feixes musculares possibilitam sua regulação. A contração do músculo causa redução do lúmen traqueal, participando do reflexo da tosse. O estreitamento do lúmen pela contração muscular aumenta a velocidade do ar expirado e isto torna mais fácil expulsar a secreção acumulada na traquéia e corpos estranhos que possam ter penetrado.

A traquéia é revestida externamente por um tecido conjuntivo frouxo, constituindo a camada adventícia, que liga o órgão aos tecidos vizinhos.

ÁRVORE BRÔNQUICA

A traquéia ramifica-se originando dois **brônquios** que, após curto trajeto, entram nos pulmões através do hilo. Esses brônquios são chamados de primários. Pelo **hilo** também entram artérias e saem vasos linfáticos e veias. Todas essas estruturas são revestidas por tecido conjuntivo denso, sendo o conjunto conhecido por **raiz do pulmão**.

Os **brônquios primários**, ao penetrarem nos pulmões, dirigem-se para baixo e para fora, dando origem a três brônquios no pulmão direito e dois no esquerdo. Cada brônquio supre um lobo pulmonar. Esses brônquios lobares dividem-se repetidas vezes, originando brônquios cada vez menores, sendo os últimos ramos chamados de **bronquíolos**. Cada bronquíolo penetra num lóbulo pulmonar, onde se ramifica, formando de cinco a sete **bronquíolos terminais**. Os lóbulos têm forma piramidal (Fig. 17.27), com o ápice voltado para o hilo e a base dirigida para a superfície pulmonar. Sua delimitação é dada por delgados septos conjuntivos, de fácil visualização no feto. No adulto, esses septos são incompletos, sendo os lóbulos, então, mal delimitados; faz exceção a região próxima à pleura, onde há grande deposição de partículas de carvão nos macrófagos dos septos interlobulares. Cada bronquíolo terminal origina um ou mais **bronquíolos respiratórios**, os quais marcam a transição para a porção respiratória. Esta compreende os **ductos alveolares**, os **sacos alveolares** e os **alvéolos.**

Os brônquios primários, na sua porção extrapulmonar, possuem a mesma estrutura observada na traquéia. À medida que se caminha para a porção respiratória, observa-se uma simplificação na estrutura desse sistema de condutos, bem como uma diminuição da altura do epitélio. Deve-se salientar, entretanto, que essa simplificação é lenta e gradual, não havendo transição brusca. Dessa maneira, a divisão da árvore brônquica em diferentes segmentos é, até certo ponto, artificial, sendo, entretanto, revestida de valor didático.

Brônquios

Nos ramos maiores, a mucosa é idêntica à da traquéia, enquanto nos ramos menores o epitélio pode ser cilíndrico simples ciliado. A lâmina própria é rica em fibras elásticas. Segue-se à mucosa uma camada muscular lisa, formada por feixes musculares dispostos em espiral (Fig. 17.7) que circundam completamente o brônquio. Em corte histológico, essa camada muscular aparece descontínua (Fig. 17.8); a contração desse músculo, após a morte, é responsável pelas dobras características da mucosa brônquica, observadas num corte histológico. Externamente a essa camada muscular existem glândulas (Fig. 17.9) seromucosas, cujos ductos se abrem na luz brônquica.

As peças cartilaginosas (Fig. 17.7) são envolvidas por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas. Essa capa conjuntiva, freqüentemente denominada camada adventícia, continua com as fibras conjuntivas do tecido pulmonar vizinho. Tanto na adventícia como na mucosa são freqüentes os acúmulos de linfócitos. Particularmente nos pontos de ramificação da árvore brônquica, é comum a presença de nódulos linfáticos (Figs. 17.10 e 17.11).

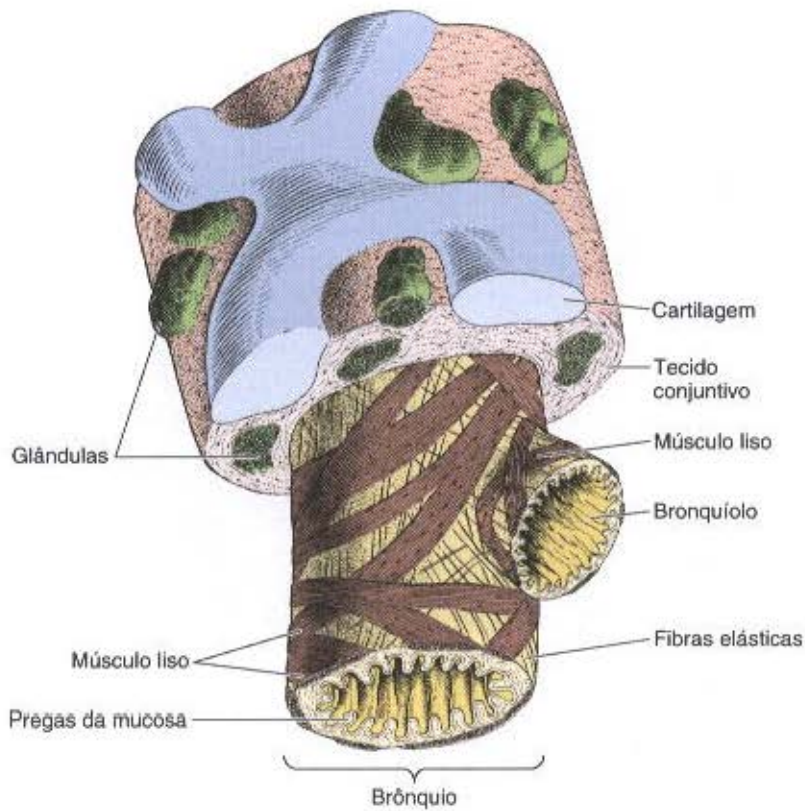



Fig. 17.7 Esquema de brônquio e bronquíolo mostrando os feixes contínuos de músculo liso. A contração dessa musculatura lisa forma as pregas da mucosa. As fibras musculares e elásticas da parede brônquica continuam-se no bronquíolo. Na parte inferior do desenho foi removida uma parte do tecido conjuntivo, para mostrar os feixes de fibras musculares lisas e as fibras elásticas. Não está representada a camada adventícia.

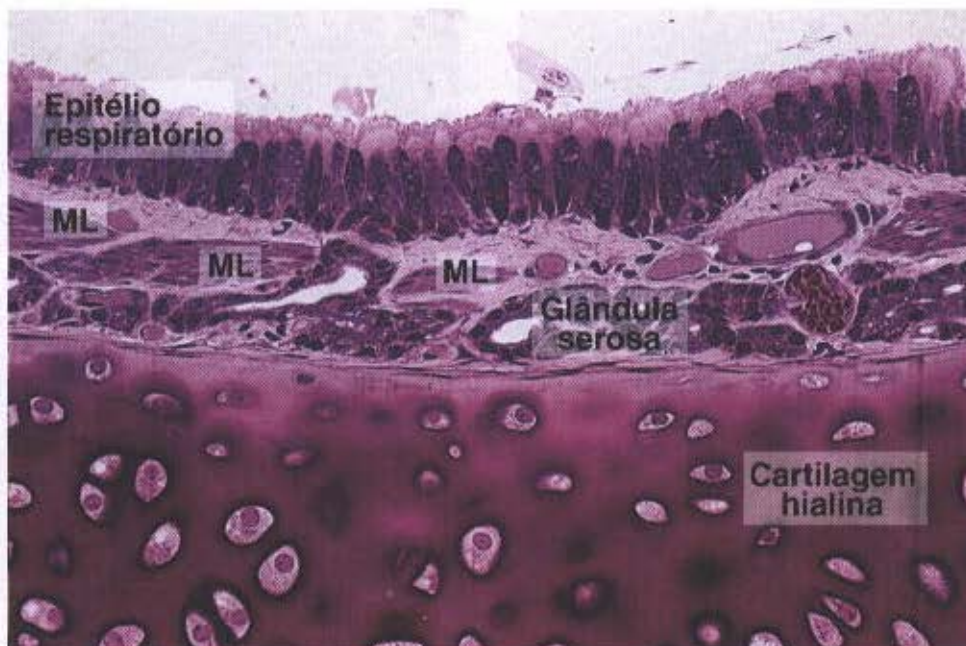



Fig. 17.8 Corte da parede de um brônquio, mostrando o epitélio respiratório (pseudo-estratificado) com células colunares ciliadas e células caliciformes. O tecido conjuntivo da lâmina própria contém glândulas serosas e músculo liso (ML). Na parte inferior da fotomicrografia nota-se uma peça de cartilagem hialina. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

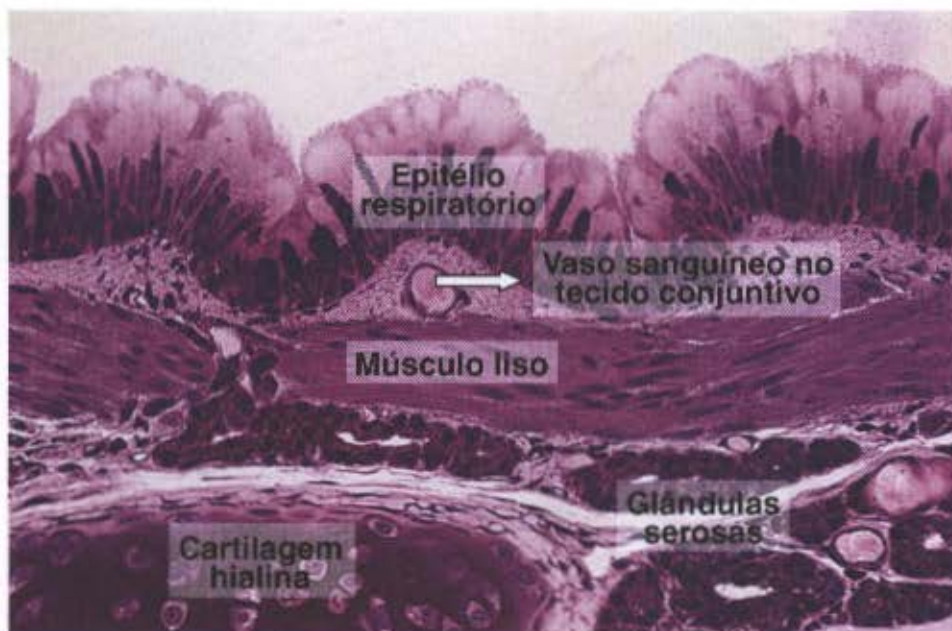



Fig. 17.9 Parede de um brônquio de grande diâmetro. Notar a grande quantidade de feixes musculares lisos, cuja contração influencia o fluxo de ar no aparelho respiratório. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

Fig. 17.10 Corte da parede de um brônquio com acúmulo de tecido linfático (BALT), que é parte do tecido linfático associado às mucosas, ou MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), cuja distribuição e funções serão estudadas no Cap. 14. Pararrosanilina e azul-de toluidina. Aumento médio.

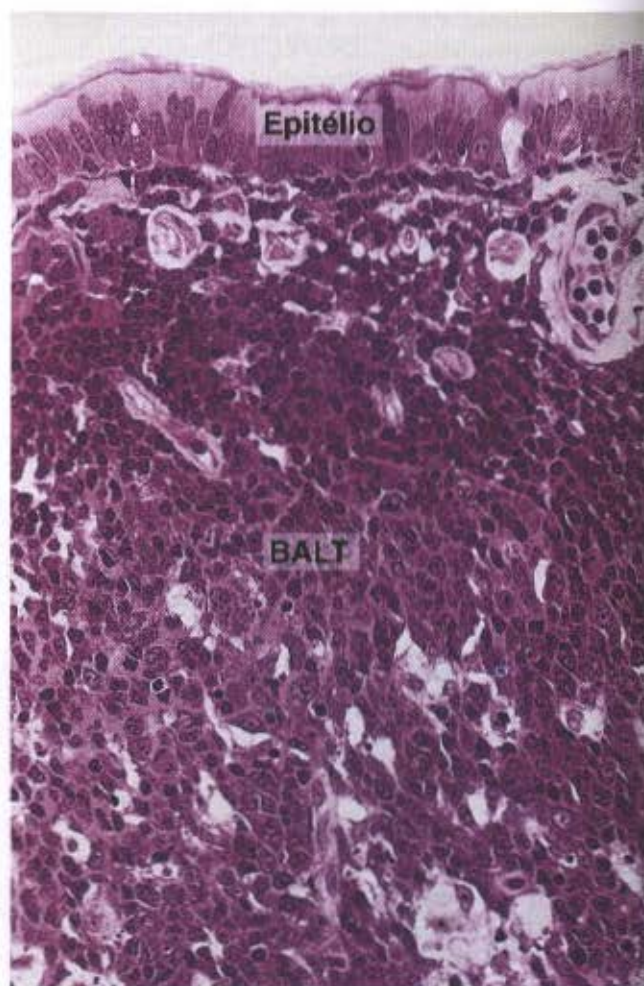



Fig. 17.11 O mesmo corte da Fig. 17.10, porém em maior aumento. O epitélio respiratório e seus cílios são mais visíveis. Na parte média e na inferior da fotomicrografia é possível ver melhor as células do BALT. As áreas claras contêm principalmente macrófagos. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

Bronquíolos

Os bronquíolos são segmentos intralobulares, tendo diâmetro de 1 mm ou menos: não apresentam cartilagem, glândulas ou nódulos linfáticos. O epitélio, nas porções iniciais, é cilíndrico simples ciliado, passando a cúbico simples, ciliado ou não, na porção final. As células caliciformes diminuem em número, podendo mesmo faltar completamente. O epitélio dos bronquíolos apresenta regiões especializadas denominadas **corpos neuroepiteliais**. Cada corpo neuroepitelial é constituído por 80-100 células que contêm grânulos de secreção e recebem terminações nervosas colinérgicas. Provavelmente, trata-se de quimiorreceptores que reagem às alterações na composição dos gases que penetram no pulmão. Admite-se que sua secreção tem ação local. A lâmina própria dos bronquíolos é delgada e rica em fibras elásticas. Segue-se à mucosa uma camada muscular lisa cujas células se entrelaçam com as fibras elásticas; estas se estendem para fora, continuando com a estrutura esponjosa do parênquima pulmonar.

Quando se compara a espessura das paredes dos brônquios com a dos bronquíolos, nota-se que a musculatura bronquiolar é relativamente mais desenvolvida que a brônquica. As crises asmáticas são causadas principalmente pela contração da musculatura bronquiolar, com pequena participação da musculatura dos brônquios.

APLICAÇÃO MÉDICA

A musculatura dos brônquios e dos bronquíolos está sob controle do nervo vago (parassimpático) e do sistema simpático. A estimulação vagal (parassimpática) diminui o diâmetro desses segmentos, enquanto a estimulação do simpático produz efeito contrário. Isso explica por que as drogas simpaticomiméticas são freqüentemente empregadas nas crises de asma para relaxar essa musculatura lisa e facilitar a passagem do ar.

Bronquíolos Terminais

Denominam-se **bronquíolos terminais** as últimas porções da árvore brônquica. Têm estrutura semelhante à dos bronquíolos, tendo, porém, parede mais delgada (Fig. 17.13), revestida internamente por epitélio colunar baixo ou cúbico, com células ciliadas e não ciliadas. Os bronquíolos terminais possuem ainda as **células de Clara** (Figs. 17.12 e 17.18), não ciliadas, que apresentam grânulos secretores em suas porções apicais. As células de Clara secretam proteínas que protegem o revestimento bronquiolar contra certos poluentes do ar inspirado e contra inflamações.

Bronquíolos Respiratórios

Cada bronquíolo terminal se subdivide em dois ou mais bronquíolos respiratórios (Figs. 17.14 e 17.15) que constituem a transição entre a porção condutora e a respiratória. O **bronquíolo respiratório** é um tubo curto, às vezes ramificado, com estrutura semelhante à do bronquíolo terminal, exceto pela presença de numerosas expansões saculiformes constituídas por alvéolos, onde têm lugar trocas de gases. As porções dos bronquíolos respiratórios não ocupadas pelos alvéolos são revestidas por epitélio simples que varia de colunar baixo a cubóide, podendo ainda apresentar cílios na porção inicial. Apresenta também células de Clara. O músculo liso e as fibras elásticas formam uma camada mais delgada do que a presente no bronquíolo terminal.

Ductos Alveolares

À medida que a árvore respiratória se prolonga no parênquima pulmonar, o número de alvéolos abrindo-se no bronquíolo respiratório vai aumentando até que a parede passa a ser constituída apenas de alvéolos, e o tubo passa

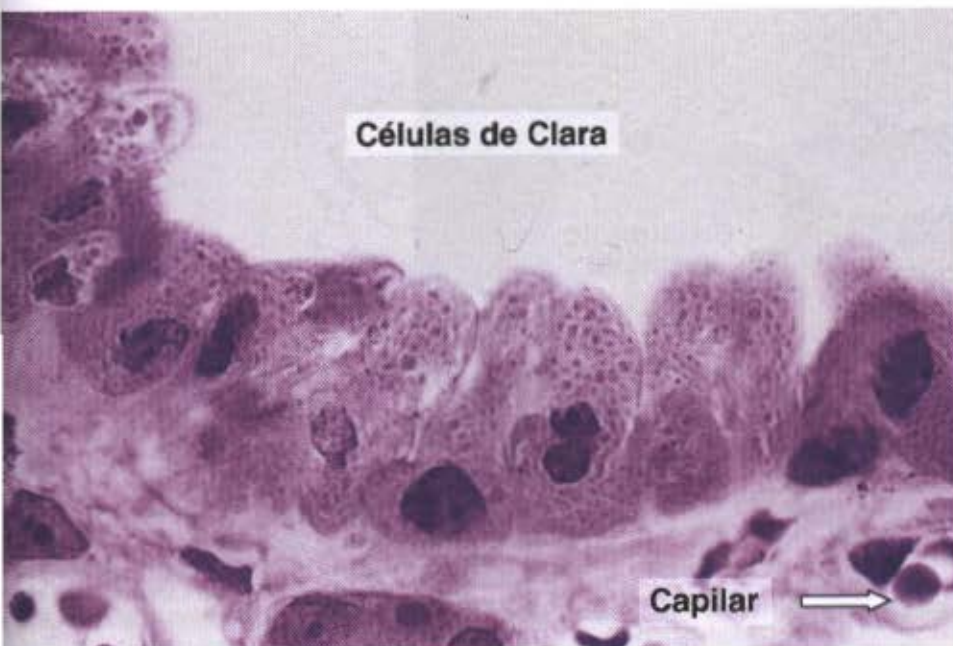



Fig. 17.12 Células de Clara na parede de um bronquíolo terminal. Essas células apresentam grânulos de secreção e têm a parte apical saliente e abaulada. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

Fig. 17.13 Fotomicrografia de um cor te da parede de um bronquíolo termi nal. Observar a ausência de cartila gem e a presença de um anel de fibra musculares lisas. Pararrosanilina azul-de-toluidina. Pequeno aument

a ser chamado de **ducto alveolar** (Fig. 17.16). Tanto os ductos alveolares como os alvéolos são revestidos por epitélio simples plano cujas células são extremamente delgadas (Figs. 17.17 e 17.18). Nas bordas dos alvéolos, a lâmina própria apresenta feixes de músculo liso. Nos cortes histológicos, esses acúmulos de músculo liso são vistos muito facilmente entre alvéolos adjacentes. Os ductos alveolares mais distais não apresentam músculo liso. Uma matriz rica em fibras elásticas e contendo também fibras reticulares constitui o suporte para os ductos e alvéolos. Funcionalmente, as fibras elásticas são importantes, porque se distendem durante a inspiração e se contraem passivamente na expiração. As fibras reticulares servem de suporte par os delicados capilares sanguíneos interalveolares e para parede dos alvéolos, impedindo a distensão excessiva des sas estruturas e eventuais danos.

Alvéolos

O ducto alveolar termina em um alvéolo único ou em sa **cos alveolares** constituídos por diversos alvéolos.

Os **alvéolos** (Figs. 17.15 e 17.16) são estruturas encon tradas nos sacos alveolares, ductos alveolares e bronquío los respiratórios; constituem as últimas porções da árvor

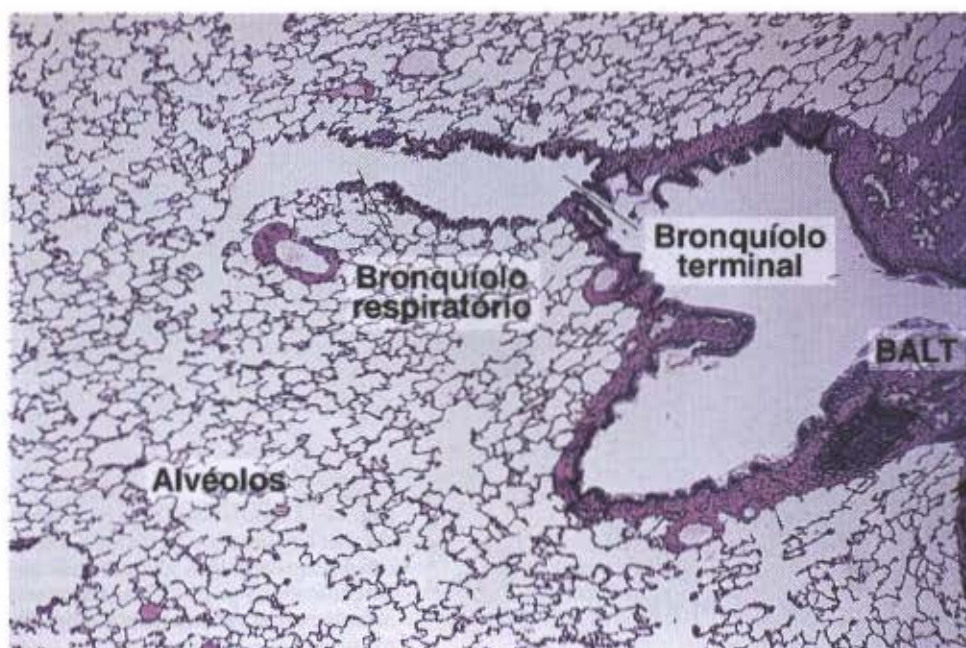



Fig. 17.14 Corte de pulmão mostran do um bronquíolo terminal seguid de um bronquíolo respiratório que contínuo com um saco alveolar e al véolos. Pararrosanilina e azul-de-to luidina. Pequeno aumento.

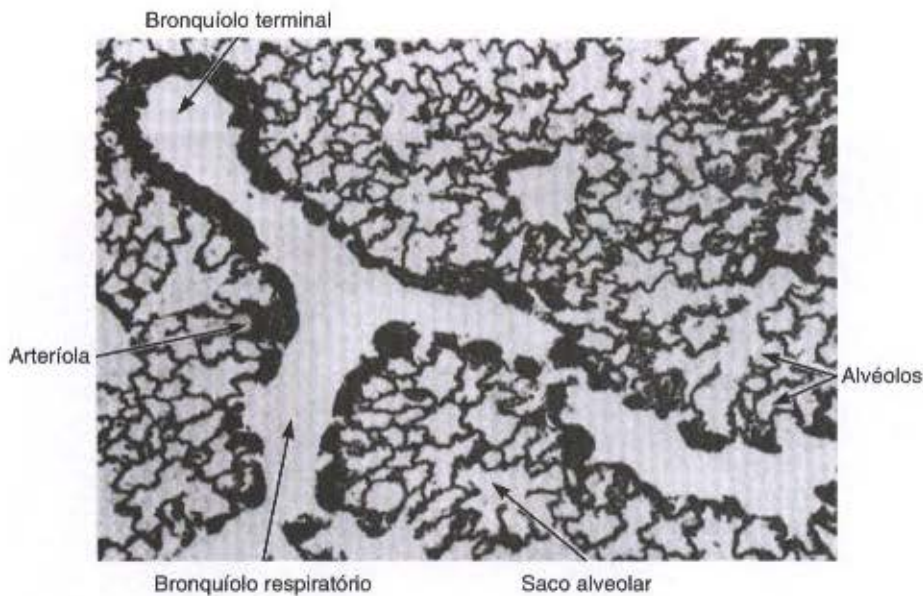



Fig. 17.15 Fotomicrografia de corte espesso de pulmão, mostrando um bronquíolo terminal que se divide em dois bronquíolos respiratórios, contendo alvéolos. A estrutura esponjosa do parênquima pulmonar deve-se à presença de inúmeros alvéolos e sacos alveolares HE. Pequeno aumento.

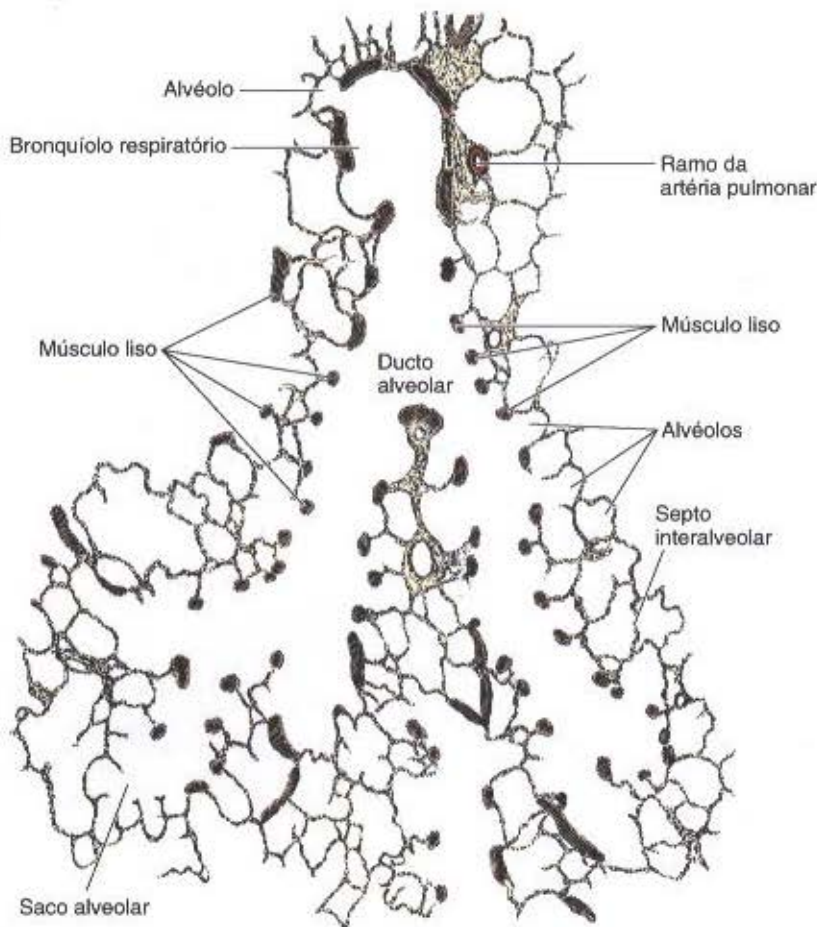



Fig. 17.16 Esquema da porção terminal da árvore brônquica. Notar que o músculo liso está presente apenas até os ductos alveolares, não se estendendo aos alvéolos. (Redesenhado e modificado de Baltisberger.)

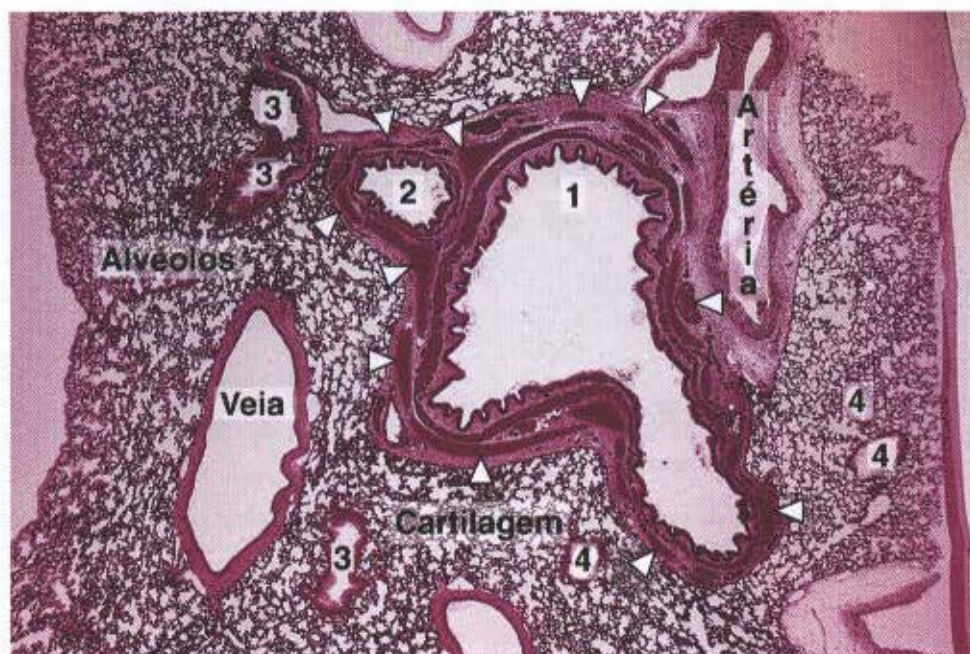



Fig. 17.17 Vista panorâmica de um corte de pulmão para mostrar bronquíolos de diversos calibres (1 a 4), vasos sanguíneos e alvéolos. As cabeças de setas apontam para o músculo liso. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

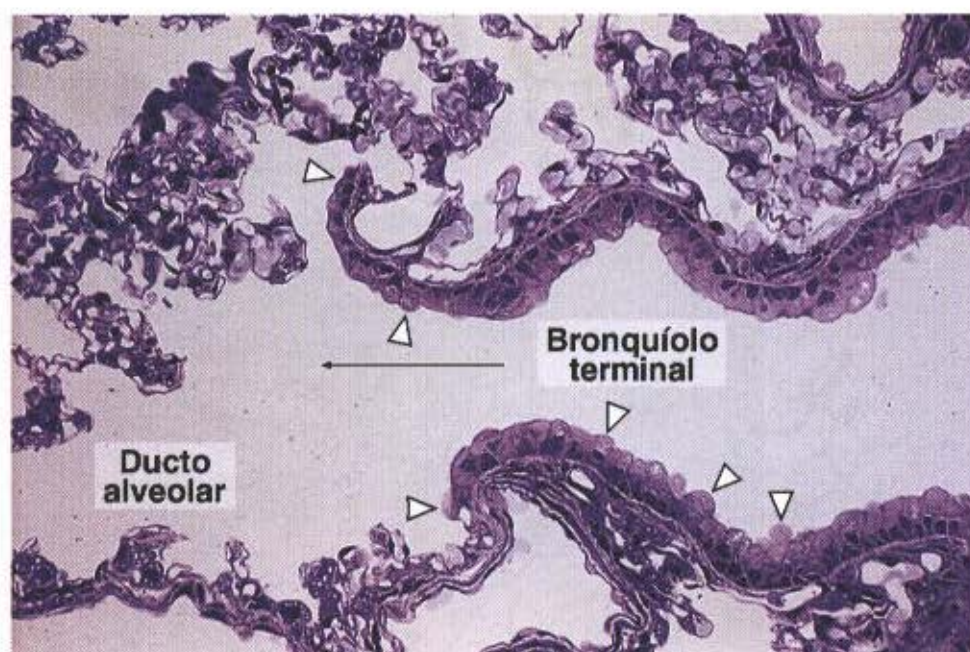



Fig. 17.18 Transição de bronquíolo terminal para ducto alveolar (seta). Notar as células de Clara (cabeças de seta) no bronquíolo terminal. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

brônquica, sendo os responsáveis pela estrutura esponjosa do parênquima pulmonar. São pequenas bolsas semelhantes aos favos de colmeia, abertas de um lado, cujas paredes são constituídas por uma camada epitelial fina que se apóia num tecido conjuntivo delicado, onde está presente uma rica rede de capilares sanguíneos. Essa parede alveolar é comum a dois alvéolos vizinhos, constituindo, portanto, uma **parede** ou **septo interalveolar** (Figs. 17.19 a 17.23). O septo interalveolar consiste em duas camadas de pneumócitos (principalmente tipo I) separadas pelo **interstício** de tecido conjuntivo com fibras reticulares e elásticas, substância fundamental e células do conjuntivo, e a rede de capilares sanguíneos. O septo interalveolar contém a rede capilar mais rica do organismo.

O ar alveolar é separado do sangue capilar por quatro membranas, que são o citoplasma do pneumócito tipo I, a lâmina basal dessa célula, a lâmina basal do capilar e o citoplasma da célula endotelial (Fig. 17.20). A espessura total dessas quatro membranas é de 0,1 a 1,5 μm. Geralmente, as duas lâminas basais se fundem, formando uma membrana basal (Fig. 17.20).

O oxigênio do ar alveolar passa para o sangue capilar através das membranas citadas; o CO_2 difunde-se em direção contrária. A liberação do CO_2 a partir de H_2CO_3 é catalisada pela enzima anidrase carbônica presente nas hemácias.

Calcula-se que os pulmões contenham cerca de 300 milhões de alvéolos, o que aumenta consideravelmente a superfície onde ocorre troca de gases, que foi calculada em cerca de 140 m².

A parede interalveolar é formada por três tipos celulares principais: células endoteliais dos capilares, pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II.

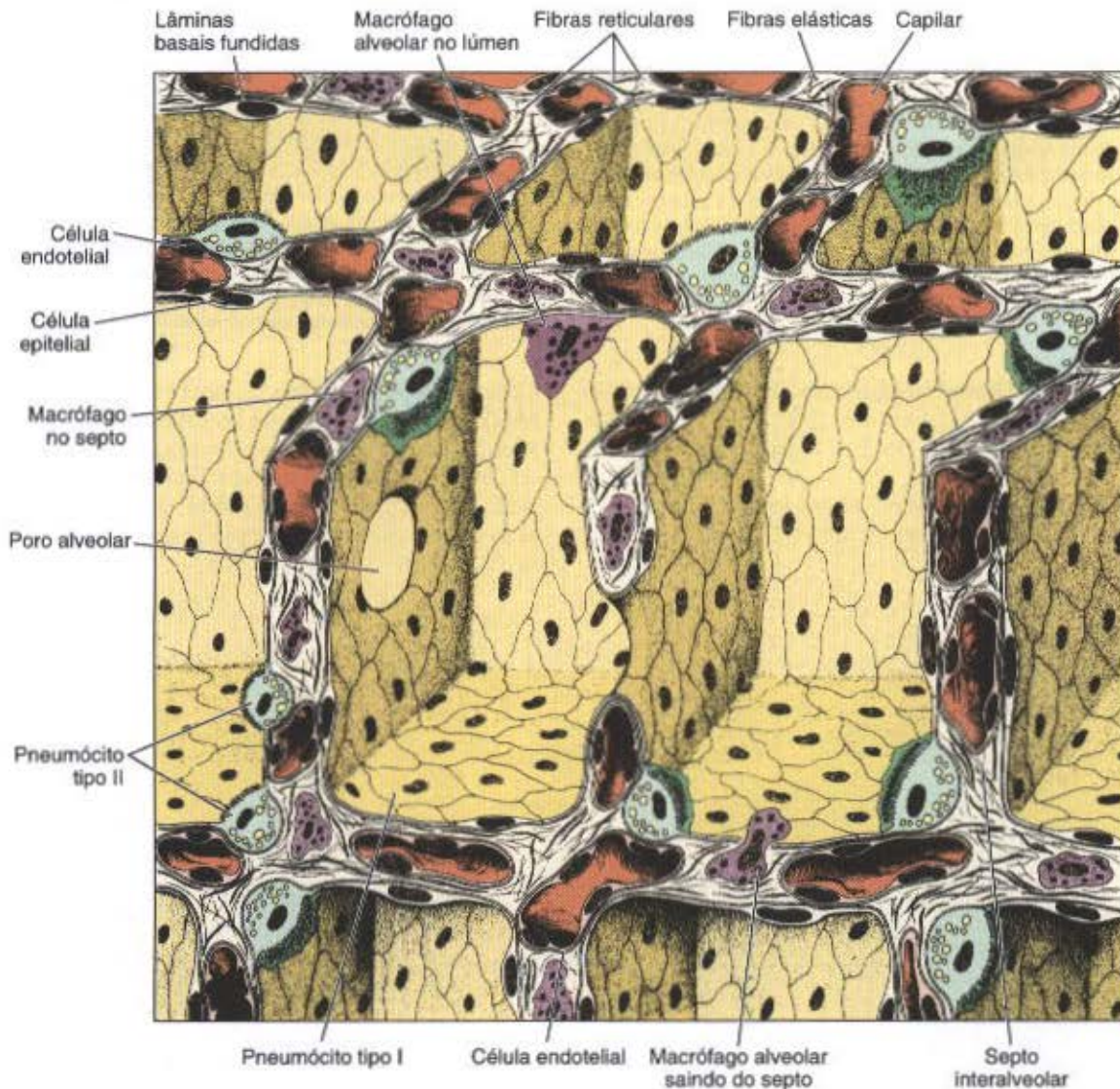



Fig. 17.19 Esquema tridimensional dos alvéolos pulmonares, mostrando a estrutura da parede interalveolar. Notar os capilares sanguíneos, tecido conjuntivo e macrófagos. Estas células podem ser observadas nos alvéolos e também passando dos septos para dentro do lúmen dos alvéolos. Os poros alveolares são numerosos. Os pneumócitos tipo II podem ser identificados pela presença de numerosos microvilos. Os alvéolos são revestidos por uma camada contínua de pneumócitos tipo I.

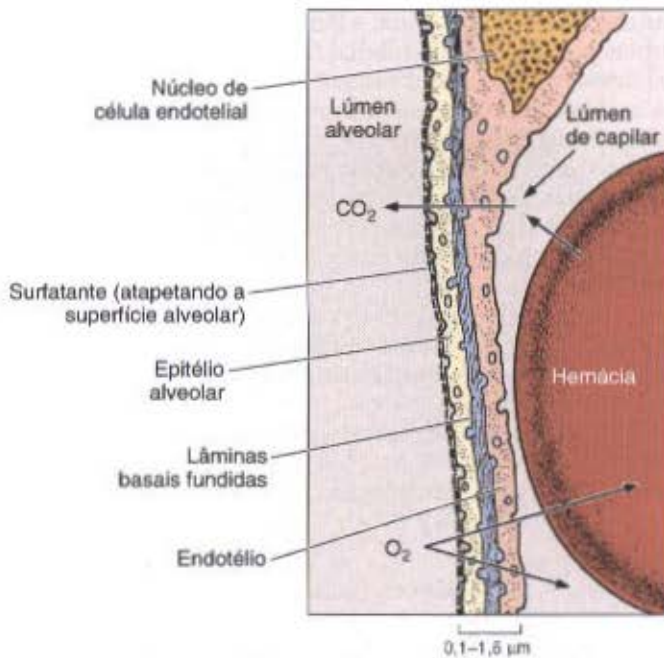



Fig. 17.20 Parte de um septo interalveolar, mostrando a barreira entre o sangue e o ar inspirado. Para chegar até as hemácias, o O_2 atravessa a camada de surfatante lipoprotéico, o citoplasma dos pneumócitos tipo I, a lâmina basal, o citoplasma da célula endotelial e o plasma sanguíneo. Em alguns locais existe um tecido intersticial frouxo entre o epitélio e o endotélio. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 8th ed. Lange, 1977.)

geira saliência para o interior do alvéolo. Devido à exten- são do citoplasma, os núcleos estão muito separados un- dos outros. O citoplasma é muito delgado, exceto na regiã perinuclear (Fig. 17.21), e apresenta desmossomos, ligan- do células vizinhas. Em muitas regiões o citoplasma do pneumócitos tipo I é tão delgado que somente com o mi- croscópio eletrônico foi possível a certeza de que eles for- mam uma camada contínua.

Além dos desmossomos, os pneumócitos tipo I apresen- tam zônulas de oclusão, que impedem passagem de flui- dos do espaço tecidual (interstício) para o interior dos al- véolos. A principal função dos pneumócitos tipo I é cons- tituir uma barreira de espessura mínima para possibilita as trocas de gases e ao mesmo tempo impedir a passagem de líquido.

APLICAÇÃO MÉDICA

Diversos agentes (bactérias, vírus, certos medicamentos, drogas como heroína), que causam lesão nos pneumócitos tipo I e nas células endoteliais dos capilares pulmonares, levam à **síndrome do desconforto respiratório do adulto**, devido a um edema intra-alveolar e exsudato de fibrina, freqüentemente seguidos por uma fibrose intersticial (acúmulo de fibras colágenas) que se instala rapidamente. Nessa situação foi observado um aumento, no pulmão, do RNA mensageiro para o colágeno, confirmando a síntese aumentada dessa proteína. Essa síndrome causa alta mortalidade, principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade.

As **células endoteliais dos capilares** são as mais numerosas e têm o núcleo mais alongado (Fig. 17.23) que o dos pneumócitos. O endotélio é do tipo contínuo, não fenestrado (Fig. 17.21).

O **pneumócito tipo I**, também chamado de célula alveolar pavimentosa, tem núcleo achatado, fazendo uma li-

Os **pneumócitos tipo II**, também chamados de célula septais, localizam-se entre os pneumócitos tipo I, com o quais formam desmossomos e junções unitivas (Figs. 17.2 a 17.26). Os pneumócitos tipo II são células arredondada que ficam sempre sobre a membrana basal do epitélio al veolar, como parte desse epitélio. Aparecem de preferên

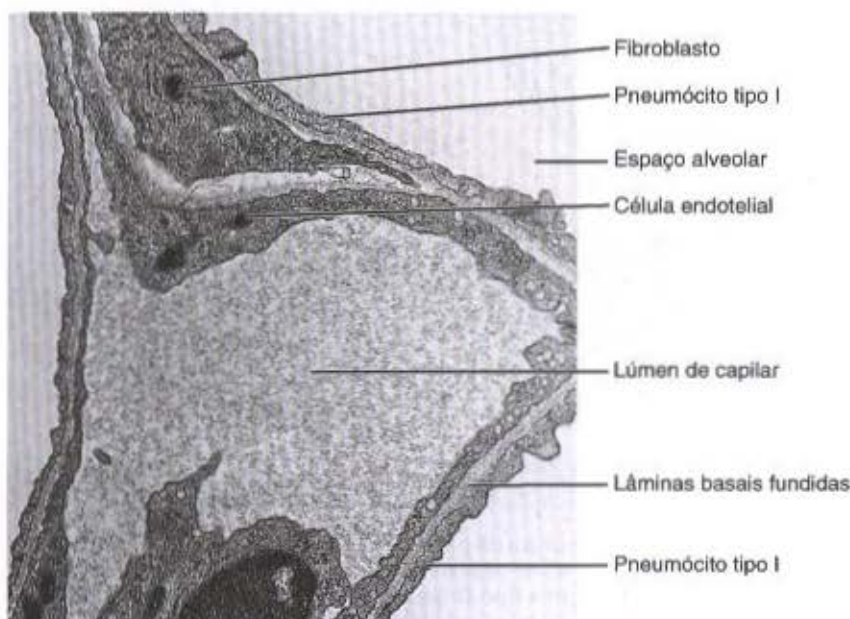
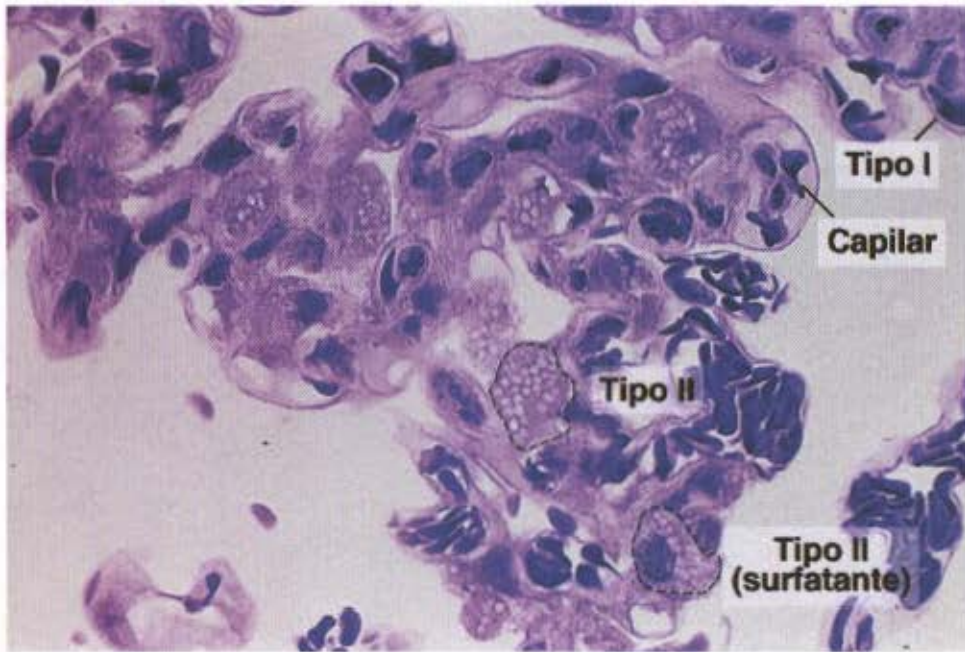
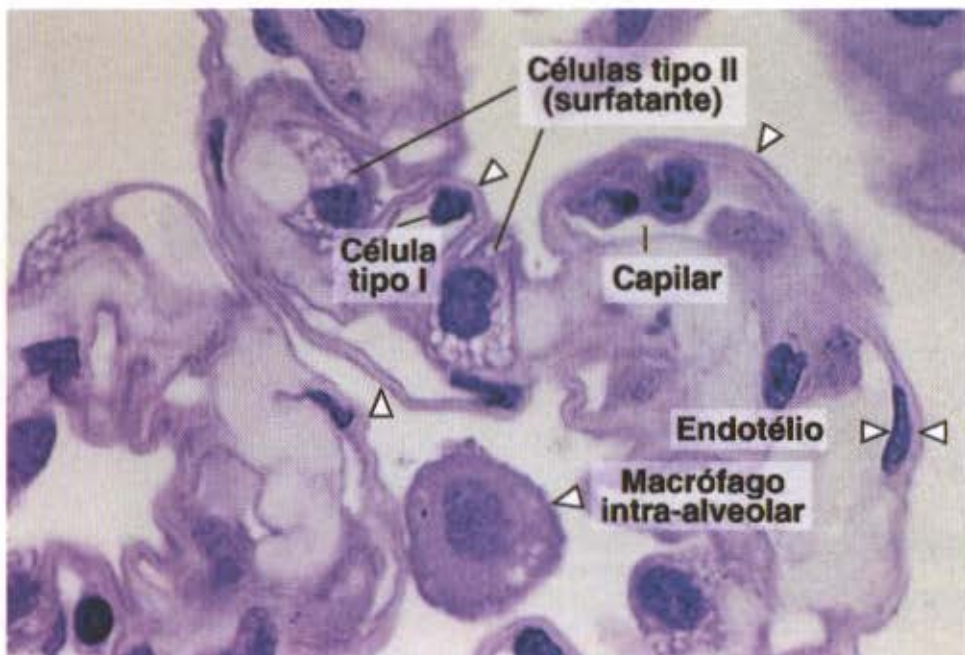



Fig. 17.21 Micrografia eletrônica do sept interalveolar. Observar a luz do capilar, espaço alveolares, pneumócitos tipo I, as lâminas basai fundidas e um fibroblasto. ×30.000. (Cortesia d MC Williams.)

ig. 17.22 Alvéolos e septo interalveolar, mostrando capilares sanguíneos e pneumócitos tipo I e tipo II. Pararrosanilina e azul-de-oluidina. Aumento médio.

ig. 17.23 Corte de um pulmão fixado por injeção intra-alveolar de fixador. Observar no septo interalveolar estruturas trilaminares ontas de seta) constituídas por uma membrana basal central e duas camadas muito finas de citoplasma de pneumócito tipo I e de élula endotelial do capilar. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

cia em grupos de duas ou três células, nos pontos em que as paredes alveolares se tocam (Fig. 17.19). O núcleo é maior e mais vesiculoso, em relação às demais células da parede interalveolar. O citoplasma não se adelgaça e, na microscopia óptica, aparece vacuolizado. Essas células apresentam retículo endoplasmático rugoso desenvolvido e microvilos na sua superfície livre (Fig. 17.26). Sua principal característica é a presença de corpos multilamelares de 1 a 2 μm de diâmetro, elétron-densos (Figs. 17.25 e 17.26), que são os responsáveis pelo aspecto vesiculoso do citoplasma à microscopia óptica. Os corpos multilamelares contêm fosfolipídios, proteínas, glicosaminoglicanos, e são

Fig. 17.24 Micrografia eletrônica obtida por criofratura, mostrando zônula de oclusão entre dois pneumócitos tipo I. ×25.000. (Reproduzido, com permissão, de Schneeberger EE: *Lung Liquids*. Ciba Foundation Symposium 38. Elsevier/North-Holland, 1976.)

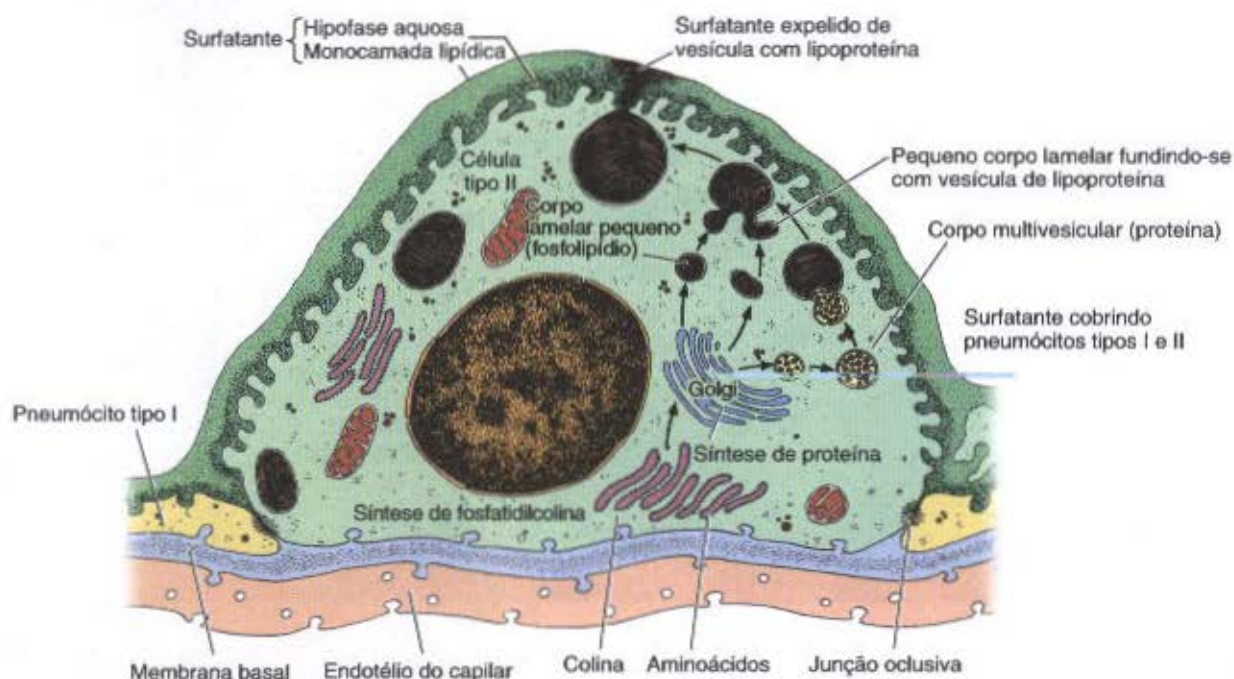



Fig. 17.25 Secreção de surfatante por um pneumócito tipo II. O surfatante é um complexo lipoprotéico sintetizado no retículo endoplasmático rugoso e no complexo de Golgi, que é armazenado temporariamente nos corpos lamelares. O surfatante é secretado continuamente por exocitose (setas) e forma um filme monomolecular de fosfolipídios sobre uma hipofase aquosa rica em proteínas. Junções oclusivas em torno das margens dos pneumócitos impedem a passagem de líquido tecidual para o lúmen dos alvéolos.

[Fi]g. 17.26 Micrografia eletrônica de um pneumócito fazendo saliência no lúmen alveolar. As setas indicam corpos lamelares conten[do] surfatante pulmonar recentemente sintetizado. RER, retículo endoplasmático rugoso; G, complexo de Golgi; FR, fibras reticula[res]. Notar os microvilos no pneumócito tipo II e os complexos juncionais (CJ) com pneumócitos tipo I. ×17.000. (Cortesia de MC [Wi]lliams.)

[co]ntinuamente sintetizados e liberados pela porção apical [do]s pneumócitos tipo II. Os corpos lamelares originam o [ma]terial que se espalha sobre a superfície dos alvéolos. Esse [ma]terial forma uma camada extracelular nos alvéolos, [de]nominada **surfatante pulmonar**. A camada surfatante [co]nsiste em uma hipofase aquosa e protéica, coberta por [um]a camada monomolecular de fosfolipídios, composta [pri]ncipalmente de dipalmitoil fosfatidilcolina e fosfatidil[gli]cerol. O surfatante exerce diversas funções importantes, [po]rém a mais evidente é reduzir a tensão superficial dos [alv]éolos, o que reduz também a força necessária para a [in]spiração, facilitando a respiração. Além disso, sem o surfatante os alvéolos tenderiam a entrar em colapso durante a expiração.

A camada surfatante não é estática; ao contrário, ela é renovada constantemente. As moléculas de lipoproteínas são continuamente removidas pelos dois tipos de pneumócitos (I e II) por pinocitose e pelos macrófagos alveolares.

O fluido alveolar é removido para a porção condutora pelo movimento ciliar, que cria uma corrente de líquido. Este líquido se mistura com o muco dos brônquios, formando o **líquido bronco-alveolar**, que auxilia a remoção de partículas e substâncias prejudiciais que possam penetrar com o ar inspirado. O líquido bronco-alveolar contém di-

versas enzimas, como lisozima, colagenase e beta-glicuronidase, provavelmente produzidas pelos macrófagos alveolares.

Em fetos, essa película surfatante lipoprotéica aparece nas últimas semanas da gestação, na mesma ocasião em que aparecem os corpos multilamelares nos pneumócitos tipo I.

APLICAÇÃO MÉDICA

A **síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido** é uma condição mórbida causada pela deficiência em surfatante, que pode resultar na morte do recém-nascido. É muito mais freqüente nas crianças prematuras do que nas nascidas a termo e representa a principal causa de mortalidade entre os prematuros. A incidência da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido varia inversamente com o tempo de gestação. O pulmão imaturo é deficiente tanto na quantidade como na composição do surfatante. No recém-nascido normal, o início da respiração coincide com a liberação de grande quantidade de surfatante armazenado no citoplasma dos pneumócitos tipo II, o que diminui a tensão superficial dos alvéolos. Isto reduz a força necessária para inflar os alvéolos, e o trabalho respiratório é menor. Nessa síndrome, a microscopia mostra que os alvéolos estão colabados e os bronquíolos respiratórios e ductos alveolares estão distendidos e contêm líquido. Um material eosinófilo, rico em fibrina, chamado membrana hialina, cobre os ductos alveolares. Por isso, inicialmente essa síndrome foi chamada doença de membrana hialina. Felizmente, a síntese de surfatante pode ser induzida pela administração de glicocorticóides, a medicação usada nos casos de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. Mais recentemente, foi verificado que o surfatante tem poder bactericida, participando da eliminação de bactérias patógenas que cheguem até os alvéolos pulmonares.

Poros Alveolares

O septo interalveolar contém poros de 10 a 15 μm de diâmetro, comunicando dois alvéolos vizinhos. Esses **poros** equalizam a pressão do ar nos alvéolos e possibilitam a circulação colateral do ar, quando um bronquíolo é obstruído.

Macrófagos Alveolares

Os macrófagos alveolares, também chamados **células de poeira**, são encontrados no interior dos septos interalveolares e na superfície dos alvéolos (Fig. 17.23). Os macrófagos alveolares localizados na camada surfatante que limpam a superficie do epitélio alveolar são transportados para a faringe, de onde são deglutidos.

Os numerosos macrófagos carregados de partículas de carbono ou de poeira, encontrados no tecido conjuntivo, em volta dos vasos sanguíneos e no conjuntivo da pleura, provavelmente não são macrófagos alveolares que migraram através do epitélio alveolar. O material fagocitado que aparece no citoplasma desses macrófagos passou dos alvéolos para o interstício dos septos alveolares pela atividade pinocitótica dos pneumócitos tipo I.

APLICAÇÃO MÉDICA

Na insuficiência cardíaca congestiva, os pulmões ficam congestionados com sangue em conseqüência da redução da capacidade de bombeamento do coração. Devido ao acúmulo de sangue, as paredes dos capilares se rompem e hemácias escapam para dentro dos alvéolos, onde são fagocitadas pelos macrófagos alveolares. Nesses casos os macrófagos são chamados **células da insuficiência cardíaca**, podendo aparecer no escarro. As células da insuficiência cardíaca dão reação histoquímica positiva para ferro, porque contêm pigmento com ferro derivado da hemoglobina das hemácias fagocitadas.

Algumas situações levam a um aumento na síntese de colágeno tipo I no tecido conjuntivo dos septos interalveolares, causando forte desconforto respiratório devido à fibrose intersticial.

VASOS SANGUÍNEOS DOS PULMÕES

A circulação sanguínea do pulmão compreende vaso nutridores (sistêmicos) e vasos funcionais (vasos pulmo nares).

A **circulação funcional** está representada pelas artéria e veias pulmonares. As artérias pulmonares são do tip elástico, de paredes delgadas porque nelas é baixa a pre são sanguínea. Essas artérias trazem sangue venoso pa ser oxigenado nos alvéolos pulmonares. Dentro do pu mão, as artérias pulmonares se ramificam, acompanha do a árvore brônquica (Fig. 17.27); os ramos arteriais sã

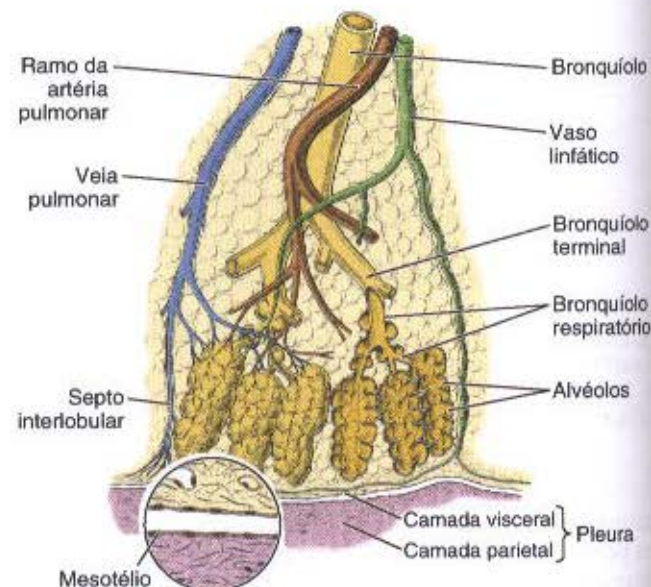



Fig. 17.27 Circulação sanguínea e linfática num lóbulo pulmona Para maior clareza, as estruturas foram desenhadas fora das pr porções reais. No septo interlobular apenas uma veia foi desenh da (à esquerda) e um vaso linfático (à direita), embora essas du estruturas coexistam em ambas as regiões. Abaixo e à esquerd a pleura em maior aumento, mostrando o mesotélio e o espa (virtual) entre a camada visceral e a camada parietal da pleu (Modificado e reproduzido com permissão de Ham A *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

volvidos pela adventícia dos brônquios e bronquíolos. a altura dos ductos alveolares os ramos arteriais originam ede capilar dos septos interalveolares. Essa rede capilar tra em íntimo contacto com o epitélio alveolar. O pulão apresenta a rede capilar mais desenvolvida de todo o ganismo.

Da rede capilar originam-se vênulas que correm isolas pelo parênquima pulmonar, afastadas dos ductos contores de ar, e penetram nos septos interlobulares (Fig. 27). Após saírem dos lóbulos, as veias contendo sangue igenado (arterial) acompanham a árvore brônquica, diindo-se para o hilo.

Os **vasos nutridores** compreendem as artérias e as vei brônquicas, que levam sangue com nutrientes e oxigê para todo o parênquima pulmonar. Os ramos da arté brônquica acompanham a árvore brônquica até os bronolos respiratórios, onde se anastomosam com pequenos mos da artéria pulmonar.

ASOS LINFÁTICOS DOS JLMÕES

stribuem-se acompanhando os brônquios e os vasos lmonares (Fig. 17.27); são encontrados também nos sep interlobulares, dirigindo-se todos eles para os linfodos da região do hilo. Essa rede linfática é chamada de **de profunda**, para ser distinguida da **rede superficial**, e compreende os linfáticos presentes na pleura visce. Os vasos linfáticos da rede superficial ou acompaam a pleura em toda a sua extensão, ou podem penear no parênquima pulmonar através dos septos terlobulares, dirigindo-se também para os linfonodos hilo pulmonar.

Nas porções terminais da árvore brônquica e nos alvés, não existem vasos linfáticos.

EURA

eura é a serosa que envolve o pulmão, sendo formada r dois folhetos, o parietal e o visceral (Fig. 17.27), que são ntínuos na região do hilo do pulmão. Ambos os folhe são formados por mesotélio e uma fina camada de teo conjuntivo, que contém fibras colágenas e elásticas. As ras elásticas do folheto visceral se continuam com as do rênquima pulmonar.

Os dois folhetos delimitam, para cada pulmão, uma vidade independente e inteiramente revestida pelo esotélio. Em condições normais, essa cavidade pleu é virtual, contendo apenas uma película de líquido e age como lubrificante, permitindo o deslizamento ave dos dois folhetos durante os movimentos respiórios, impedindo o atrito entre o mesotélio visceral e parietal.

A pleura, como também o revestimento de outras cavides serosas (peritônio e pericárdio), é uma estrutura de nde permeabilidade, o que explica a freqüência de acúlo de líquidos entre os dois folhetos pleurais (derrame ural). Esse líquido deriva do plasma sanguíneo por nsudação através da parede dos capilares, provocada r processos patológicos. Inversamente, em determina condições, líquidos ou gases presentes na cavidade da ura são rapidamente absorvidos.

MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS

Na inspiração, a contração dos músculos intercostais eleva as costelas e a contração do diafragma abaixa o assoalho da cavidade torácica, o que aumenta o tamanho desta e determina a expansão pulmonar. Os brônquios e os bronquíolos aumentam em diâmetro e comprimento durante a inspiração. A porção respiratória também se expande, mas principalmente por conta dos ductos alveolares, pois os alvéolos mudam pouco de volume. As fibras elásticas do parênquima pulmonar participam dessa expansão, de modo que, na expiração, quando os músculos se relaxam, a retração dos pulmões é passiva, sendo em grande parte devida às fibras elásticas que estavam sob tensão.

MECANISMOS DE DEFESA

APLICAÇÃO MÉDICA

O aparelho respiratório tem uma superfície muito grande e que está exposta a microrganismos do meio externo e também trazidos pelo sangue. O aparelho respiratório está particularmente sujeito à invasão por agentes infectantes e irritantes introduzidos com o ar inspirado; por isso ele apresenta um sistema de defesa muito elaborado. Partículas com mais de 10 μm são retidas nas fossas nasais, e partículas de 2 a 10 μm são retidas pelo epitélio pseudo-estratificado ciliado recoberto de muco. O reflexo da tosse promove a eliminação com a expectoração. As partículas ainda menores são removidas pelos macrófagos alveolares. Além desses mecanismos não específicos, processos imunitários atuam no tecido linfático, que é muito abundante na árvore brônquica, principalmente nos nódulos linfáticos aí situados, que contêm linfócitos B e T, os quais interagem com os macrófagos do pulmão. Esse componente importante do sistema imunitário (Fig. 17.10) é denominado **BALT** (*Bronchus-Associated Lymphatic Tissue*).

Tumores dos Pulmões

A incidência de câncer dos pulmões é maior entre os homens, porém está aumentando entre as mulheres, possivelmente devido ao uso de cigarros. Há evidências experimentais e epidemiológicas de que o carcinoma de células pavimentosas, o principal tipo de câncer pulmonar, está relacionado com os efeitos do fumo de cigarros sobre o epitélio dos brônquios e bronquíolos. O uso de cigarros por tempo prolongado induz a transformação do epitélio respiratório em epitélio estratificado pavimentoso, uma etapa inicial que eventualmente é seguida da diferenciação completa em células cancerosas.

BIBLIOGRAFIA

Arsalane K, et al: Clara cell specific protein (CC16) expression after acute lung inflammation induced by intratracheal lipopolysaccharide administration. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1624.

Bouhuy SA: *Lung Cells in Disease.* Elsevier/North-Holland, 1976.

Breeze RG, Wheeldon EG: The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis* 1977;**116**:705.

Cammer P, et al: Evidence for congenital nonfunctional cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Am Rev Respir Dis* 1975;**112**:807.

Cummings G (editor): *Cellular Biology of the Lung.* Ettore Majorana International Science Service, 1982.

Elia J, et al: Response of bronchiolar Clara cells induced by a domestic insecticide. Analysis of CC10 kDa protein content. *Histochem Cell Biol* 2000;**113**:125.

Evans MJ: Transformation of type II cells to type I cells following exposure to NO_2. *Exp Mol Pathol* 1975;**22**:142.

Gehr P, et al: The normal human lung: Ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 1978;**32**:121.

Greenwood M, Holland P: The mammalian respiratory tract surface: A scanning electron microscope study. *Lab Invest* 1972;**27**:296.

Kikkawa Y, Smith F: Cellular and biochemical aspects of pulmonary s factant in health and disease. *Lab Invest* 1983;**49**:122.

Reynolds SD, et al: Neuroepithelial bodies of pulmonary airways se as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *J Pathol* 2000;**156**:269.

Takashima T: *Airway Secretion: Physiological Bases for the Control of M Hypersecretion*. Marcel Dekker, 1994.

Thurlbeck WM, Abell RM (editors): *The Lung: Structure, Function, Disease*. Williams & Wilkins, 1978.

18

Pele e Anexos

le recobre a superfície do corpo e apresenta-se consti-
a por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a
erme, e uma porção conjuntiva de origem mesodér-
, a **derme**. Dependendo da espessura da epiderme,
ngue-se a pele **fina** e a **espessa** (Figs. 18.1 e 18.2). A pele
ssa é encontrada na palma das mãos e na planta dos
O resto do corpo é protegido por pele fina. Abaixo e
continuidade com a derme encontra-se a **hipoderme**
ecido celular subcutâneo, que não faz parte da pele,
as lhe serve de união com os órgãos subjacentes. A
derme é um tecido conjuntivo frouxo que pode con-
uitas células adiposas, constituindo o **panículo adi-**
. A pele é um dos maiores órgãos, atingindo 16% do
corporal. Desempenha múltiplas funções. Graças à
ada córnea da epiderme, protege o organismo contra
rda de água e contra o atrito. Através de suas termina-
nervosas sensitivas, recebe constantemente informa-
sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso
ral. Por meio dos seus vasos sanguíneos, glândulas e
lo adiposo, colabora na termorregulação do corpo.
glândulas sudoríparas participam da termorregula-
e da excreção de várias substâncias. Um pigmento que
oduzido e acumulado na epiderme, a **melanina**, tem
ão protetora contra os raios ultravioleta. Na pele se
a vitamina D_3 pela ação da radiação ultravioleta do sol
e precursores sintetizados no organismo.

junção entre a epiderme e a derme é irregular. A der-
possui projeções, as **papilas dérmicas**, que se encaixam
reentrâncias da epiderme, aumentando a coesão entre
s duas camadas. Os pêlos, unhas e glândulas sudorí-
s e sebáceas são estruturas anexas da pele.

DERME

nstituída por epitélio estratificado pavimentoso que-
izado. As células mais abundantes nesse epitélio são
ueratinócitos. A epiderme apresenta ainda três tipos
élulas: os **melanócitos**, as **células de Langerhans** e as
Merkel. Os **melanócitos** são células que se originam das
as neurais do embrião e invadem a pele entre a 12.ª e a

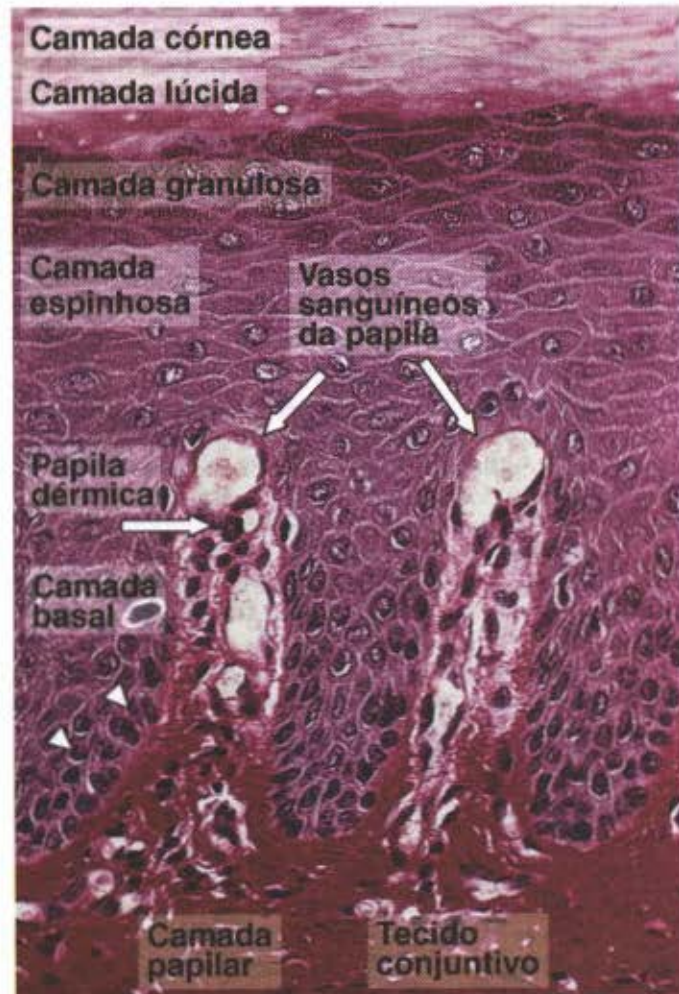



Fig. 18.1 Fotomicrografia de corte de pele espessa da planta de pé humano, onde podem ser observadas as várias camadas da epiderme e a derme com as papilas dérmicas penetrando na epiderme. Observar os vasos sanguíneos nas papilas, importantes para a nutrição da espessa epiderme. Coloração pelo picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

Fig. 18.2 Fotomicrografia de corte de pele do abdome (pele fina). Em comparação com a Fig. 18.1, a epiderme é menos espessa e papilas dérmicas são mais curtas. Hematoxilina-eosina. Aumento médio.

14.ª semanas da vida intra-uterina. Essas células produzem o pigmento **melanina**.

A espessura e a estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo mais espessa e complexa na palma das mãos e na planta dos pés. Nessas regiões atinge a espessura de até 1,5 mm e apresenta, vista da derme para a superfície, cinco camadas:

• **camada basal**, constituída por células prismáticas ou cubóides, basófilas, repousando sobre a membrana basal que separa a epiderme da derme. A camada basal, rica em células-tronco (*stem cells*) da epiderme, é também chamada de **germinativa**. Apresenta intensa atividade mitótica, sendo responsável, junto com a camada seguinte (camada espinhosa), pela constante renovação da epiderme. Calcula-se que a epiderme humana se renova cada 15 a 30 dias, dependendo principalmente do local e da idade da pessoa. As células da camada basal contêm filamentos intermediários de queratina, que se vão tornando mais numerosos à medida que a célula avança para a superfície. As queratinas constituem a metade das proteínas da camada córnea (a mais superficial);

• **camada espinhosa** (Figs. 18.1, 18.3 e 18.4), formada por células cubóides ou ligeiramente achatadas, de núcleo central, citoplasma com curtas expansões que contêm feixes de filamentos de queratina (**tonofilamentos**). Essas expansões citoplasmáticas se aproximam e se mantêm unidas com as das células vizinhas através de desmossomos, o que dá a cada célula um aspecto espinhoso. Ao microscópio eletrônico verificou-se que os tonofilamentos terminam inserindo-se nos espessamentos citoplasmáticos (*attachment plates*) dos desmossomos (Fig. 18.5). Os filamentos de queratina e os desmossomos têm importante papel na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. Na camada espinhosa também existem células-tronco dos queratinócitos, e as mitoses ocorrem na camada basal e, em menor número, na camada espinhosa;

• **camada granulosa**, com apenas 3-5 fileiras de células p ligonais achatadas, núcleo central e citoplasma carregado d grânulos basófilos (Fig. 18.1), chamados grânulos de **quera to-hialina**, que não são envolvidos por membrana. Ess grânulos contêm uma proteína rica em histidina fosforilad e também proteínas contendo cistina. Os numerosos grupa mentos fosfato da histidina são responsáveis pela basofil da querato-hialina. Outra característica das células da cama da granulosa, que só pode ser visualizada com o microsc pio eletrônico, são os **grânulos lamelares**, com 0,1-0,3 µm que contêm discos lamelares formados por bicamadas lip dicas e são envoltos por membrana. Esses grânulos se fun dem com a membrana plasmática e expulsam seu conte do para o espaço intercelular da camada granulosa, ond o material lipídico se deposita, indo contribuir para forma uma barreira contra a penetração de substâncias e torna a pele impermeável à água, impedindo a desidratação d organismo. Esse impermeabilizante epidérmico surgiu n répteis e foi um evento importante do ponto de vista ev lutivo, para permitir a vida fora da água;

• **camada lúcida**, mais evidente na pele espessa e con tituída por uma delgada camada de células achatada eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e organelas cit plasmáticas foram digeridos por enzimas dos lisossom e desapareceram. O citoplasma apresenta numerosos fil mentos de queratina, compactados e envolvidos por m terial elétron-denso. Ainda se podem ver desmossom entre as células;

• **camada córnea**, que tem espessura muito variável e constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo (Fi 18.1). O citoplasma dessas células apresenta-se repleto d **queratina**. A queratina contém, pelo menos, seis polipept

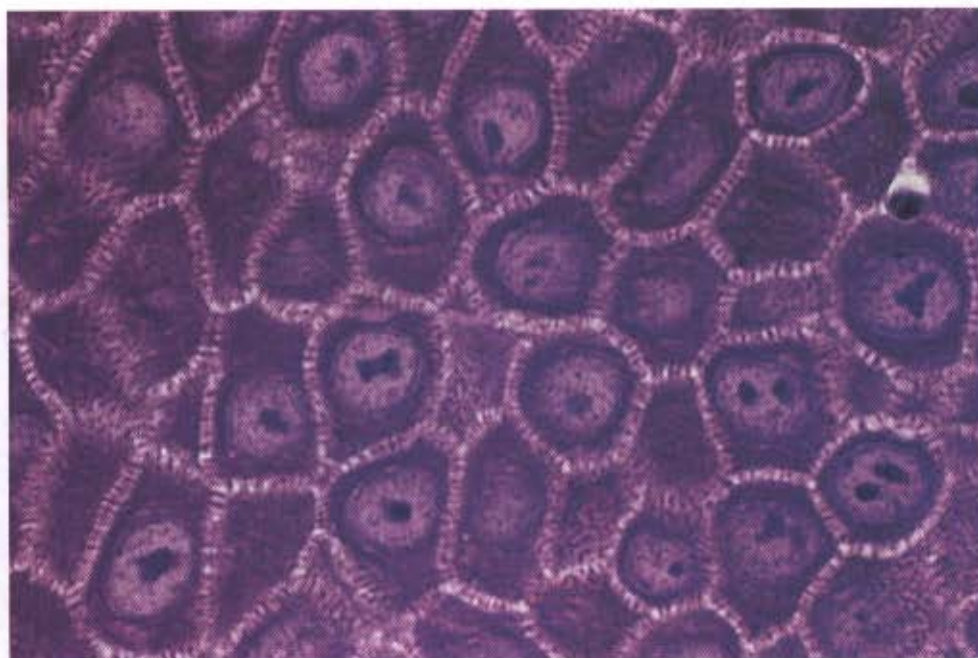



Fig. 18.3 Camada espinhosa da pele espessa (planta do pé) mostrando os prolongamentos celulares onde se localizam desmossomos que prendem fortemente as células dessa camada, para resistir à abrasão. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

Fig. 18.4 Grande aumento das células da camada espinhosa da epiderme. Este corte foi processado para demonstrar a queratina por imunocitoquímica, mostrando os feixes de filamentos de queratina no citoplasma e seus prolongamentos.

dios diferentes, com peso molecular entre 40 e 70 kDa. A composição dos tonofilamentos se modifica à medida que os queratinócitos se diferenciam. As células da camada basal apresentam queratinas de baixo peso molecular, enquanto os queratinócitos mais diferenciados sintetizam queratinas de peso molecular maior. Na camada córnea os tonofilamentos se aglutinam junto com uma matriz formada pelos grânulos de querato-hialina. Nessa altura da diferenciação, os queratinócitos estão transformados em placas sem vida e descamam continuamente.

A descrição acima corresponde à epiderme na sua maior complexidade, que é encontrada na pele espessa. Na pele fina, a epiderme é mais simples, faltando freqüentemente as camadas granulosa e lúcida, e apresentando uma camada córnea muito reduzida.

APLICAÇÃO MÉDICA

Na psoríase, uma doença da pele que afeta a epiderme e a derme, ocorre um aumento acentuado no número de mitoses nas camadas basal e espinhosa e diminuição na duração do ciclo mitótico dessas células. Em conseqüência, a epiderme se torna mais espessa e se renova com mais rapidez. As áreas afetadas apresentam acúmulos de placas esbranquiçadas de queratina descamada. Há um comprometimento dos capilares da derme e migração de neutrófilos, estabelecendo-se um processo inflamatório. Muitas vezes existe uma zona avermelhada em torno das áreas esbranquiçadas, outras vezes predominam as áreas avermelhadas. Embora as lesões visíveis sejam localizadas na pele, a psoríase pode ter repercussões mais gerais. Por exemplo, cerca de sete por cento dos pacientes com psoríase apresentam artrite (inflamação das articulações). A causa da psoríase ainda é desconhecida.

Fig. 18.5 Elétron-micrografia da camada espinhosa de pele humana espessa. **A:** Célula da camada espinhosa, mostrando seu núcleo e o citoplasma com feixes de filamentos intermediários e grânulos de melanina. De cada lado da célula são bem visíveis as pequenas expansões citoplasmáticas que se tocam com as células vizinhas (setas). 14.000×. **B:** Observam-se as pequenas expansões citoplasmáticas (indicadas pelas setas) de duas células vizinhas, com os desmossomos e espaços intercelulares. 24.000×. **C:** Observar vários desmossomos nos quais podem ser vistas claramente duas linhas negras, paralelas e grossas. Entre estas aparecem três linhas finas, também paralelas (mais visíveis no desmossomo indicado pela seta). Na porção superior, os feixes de filamentos intermediários inserindo-se nos desmossomos. 75.000×. (Cortesia de C. Barros.)

Melanócitos

A cor da pele resulta de vários fatores. Os de maior importância são: seu conteúdo em melanina e caroteno, a quantidade de capilares na derme e a cor do sangue nesses capilares.

A melanina é um pigmento de cor marrom-escura, produzido pelos **melanócitos**, que se encontram na junção da derme com a epiderme ou entre os queratinócitos da camada basal da epiderme (Figs. 18.6 e 18.7). Os melanócitos são derivados da crista neural embrionária; apresentam citoplasma globoso, de onde partem prolongamentos que penetram em reentrâncias das células das camadas basal e espinhosa, e transferem os grânulos de melanina para as células dessas camadas (Fig. 18.6). Os melanócitos não formam desmossomos com os queratinócitos, mas se prendem à membrana basal por meio de hemidesmossomos.

Fig. 18.6 Desenho de um melanócito. Seus prolongamentos citoplasmáticos se insinuam entre as células da camada basal da epiderme. Esses prolongamentos estão cheios de grãos de melanina, que são transferidos para o citoplasma dos queratinócitos.

A melanina é sintetizada nos melanócitos com a participação da enzima tirosinase. Devido à ação dessa enzima, o aminoácido tirosina é transformado primeiro em 3,4-diidroxifenilalanina (**dopa**). A tirosinase também age sobre a dopa, produzindo dopa-quinona, que, após várias transformações, converte-se em melanina. A tirosinase é sintetizada nos polirribossomos, introduzida nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso e acumulada em vesículas formadas no aparelho de Golgi (Fig. 18.8). É nessas vesículas (**melanossomos**) que se inicia a síntese da melanina. Inicialmente coexistem melanina e tirosinase nos **melanossomos** (Fig. 18.8). Quando cessa a síntese de melanina, o melanossomo está repleto de melanina e perde sua atividade tirosinásica, recebendo, então, o nome de **grânulo de melanina**.

Uma vez formados, os grânulos de melanina migram pelos prolongamentos dos melanócitos e são injetados, por mecanismo pouco conhecido, no citoplasma dos queratinócitos, que funcionam como depósitos de melanina e contêm maior quantidade desse pigmento (Fig. 18.7) do que os melanócitos. Os grânulos de melanina se fundem com os lisossomos dos queratinócitos e por isso as células mais superficiais da epiderme não têm melanina. Nas células

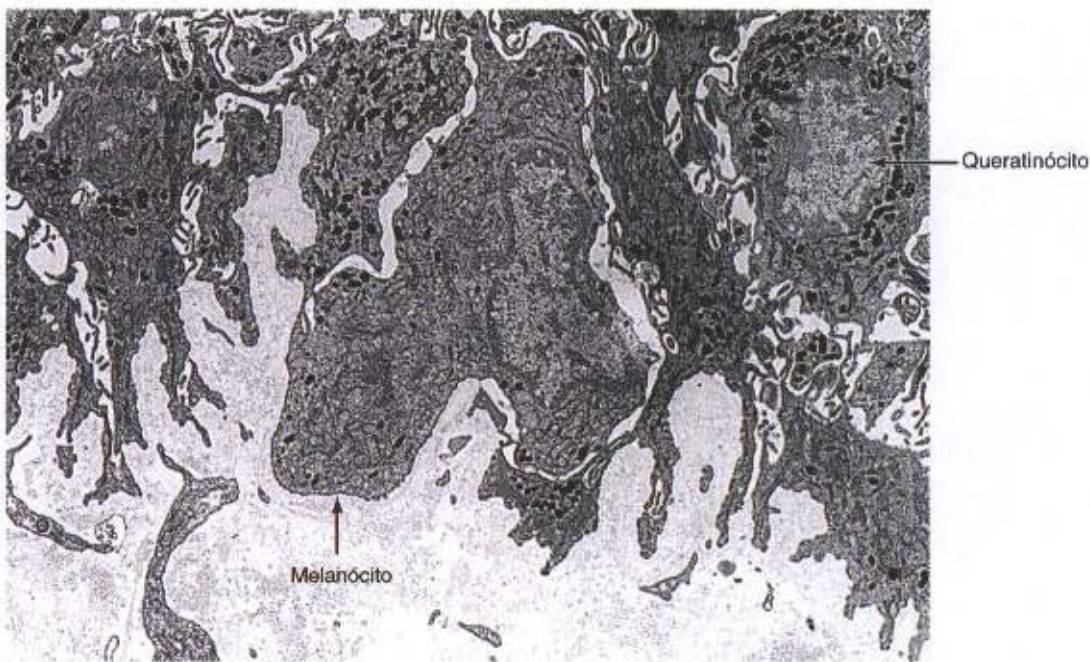



Fig. 18.7 Elétron-micrografia de melanócitos e queratinócitos. Notar a maior quantidade de grânulos de melanina no queratinócito da direita do que no melanócito próximo. O material claro na parte inferior da micrografia é colágeno da derme. 1.800×.

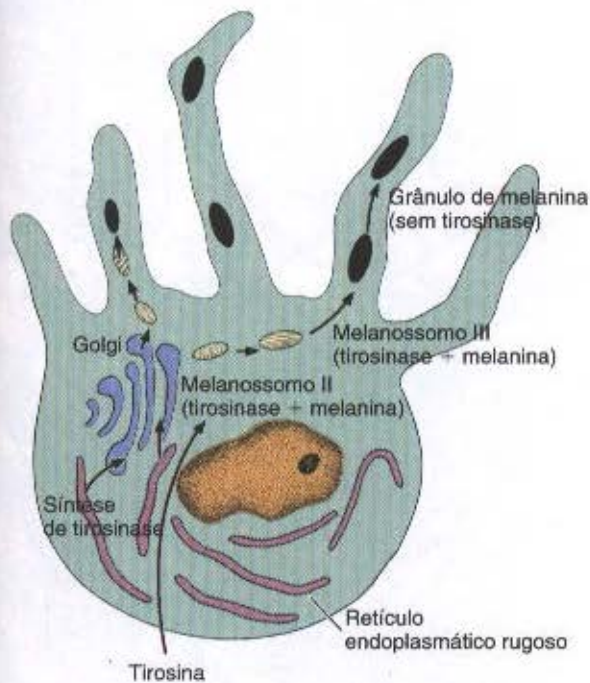



Fig. 18.8 Desenho de melanócito ilustrando o processo de melanogênese. A tirosinase é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e daí passa ao aparelho de Golgi, onde é acumulada em vesículas. Essas vesículas, uma vez livres no citoplasma e cheias de tirosinase, são os melanossomos I. É nelas que se inicia a síntese da melanina graças à ação da tirosinase sobre a tirosina. As vesículas com tirosinase e melanina são os melanossomos II e III. A etapa seguinte do processo é o desaparecimento da tirosinase, constituindo-se os grânulos de melanina. Esses grânulos, por meio dos prolongamentos dos melanócitos, são transferidos para os queratinócitos.

epiteliais os grânulos de melanina localizam-se em posição supranuclear (Fig. 18.9). Nessa localização, oferecem proteção máxima ao DNA contra os efeitos prejudiciais da radiação solar.

O escurecimento da pele por exposição à luz do Sol ocorre inicialmente devido ao escurecimento da melanina preexistente e à aceleração da transferência de melanina para os queratinócitos. Numa segunda etapa, a síntese da melanina é aumentada.

APLICAÇÃO MÉDICA

A deficiência de cortisol, um hormônio produzido pela cortical da glândula adrenal, causa um aumento na síntese do hormônio adrenocorticotrófico da hipófise, que aumenta a pigmentação da pele, como acontece na doença de Addison, uma disfunção da glândula adrenal.

O **albinismo** resulta da incapacidade hereditária de os melanócitos produzirem melanina. Geralmente o albinismo é causado pela ausência de atividade da tirosinase ou pela incapacidade das células de transportarem tirosina para o seu interior. Pela falta de melanina, a pele não tem proteção contra a radiação solar, e os tumores de pele (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanomas malignos) são mais freqüentes do que nas pessoas normais.

A degeneração e o desaparecimento de melanócitos em certas áreas da pele causa uma despigmentação localizada da pele, o **vitiligo**.

Nos adultos um terço dos tumores se originam na pele. Muitos desses tumores são derivados de células da camada basal da epiderme **(carcinoma de células basais)** ou de células da camada espinhosa **(carcinomas espinocelulares).** Ambos, principalmente os carcinomas de células basais, quando detectados muito cedo podem ser

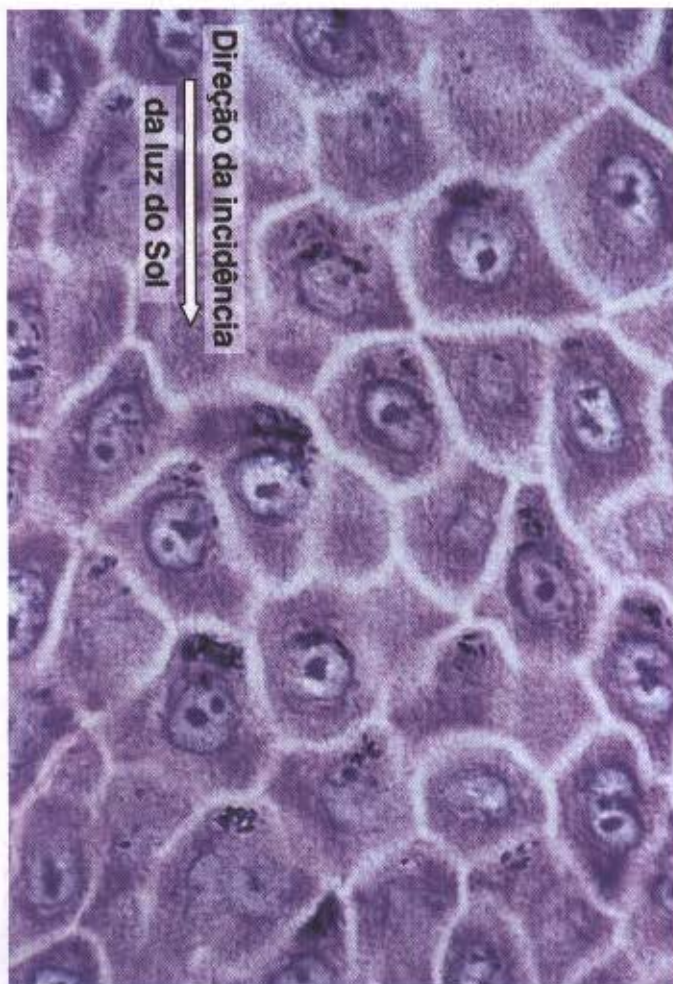



Fig. 18.9 Corte da camada espinhosa mostrando os depósitos localizados de melanina cobrindo os núcleos celulares. A melanina protege o DNA da radiação ultravioleta do Sol. A melanina se concentra principalmente sobre os núcleos das células que se dividem muito. (O DNA das células que proliferam de forma mais ativa é particularmente sensível aos agentes agressores.)

removidos com sucesso. Os tumores da pele são mais freqüentes nas pessoas de pele muito clara e que vivem expostas a muita radiação solar. Os **melanomas malignos** são tumores muito invasivos que se originam dos melanócitos. As células desses tumores se dividem muito rapidamente, atravessam a membrana basal, entram na derme e rapidamente invadem os vasos sanguíneos e linfáticos, produzindo numerosas metástases.

Células de Langerhans

As células de Langerhans, muito ramificadas, localizam-se em toda a epiderme entre os queratinócitos, porém são mais freqüentes na camada espinhosa. Essas células se originam de células precursoras da medula óssea que são transportadas pelo sangue circulante. As **células de Langerhans** são capazes de captar antígenos, processá-los e apresentá-los aos **linfócitos T**, participando da estimulação dessas células. Em conseqüência, elas têm um papel importante nas reações imunitárias cutâneas (ver Cap. 14).

Células de Merkel

Essas células existem em maior quantidade na pele espe sa da palma das mãos e planta dos pés, especialmente n pontas dos dedos. Apresentam pequenos grânulos cit plasmáticos elétron-densos, de composição desconhecid As células de Merkel se localizam na parte profunda epiderme, apoiadas na membrana basal e presas aos qu ratinócitos por meio de desmossomos. Em contacto com base das células de Merkel existe uma estrutura em forn de disco, onde se inserem fibras nervosas aferentes (co duzem impulsos para o sistema nervoso central). As cél las de Merkel são mecano-receptores (sensibilidade tácti embora existam algumas evidências de que elas tambe participam do sistema neuroendócrino difuso.

DERME

É o tecido conjuntivo (Figs. 18.2 e 18.10) onde se apóia epiderme e une a pele ao tecido celular subcutâneo ou h poderme. A **derme** apresenta espessura variável de aco do com a região observada, atingindo um máximo de 3 m

Fig. 18.10 Camada reticular da derme, constituída por tecido co juntivo denso com feixes grossos de fibras de colágeno tipo Coloração pelo picro-sirius. Fotomicrografia com luz polarizad

na planta do pé. Sua superfície externa é irregular, observando-se saliências, as **papilas dérmicas**, que acompanham as reentrâncias correspondentes da epiderme (Fig. 18.1). As papilas aumentam a área de contacto da derme com a epiderme, reforçando a união entre essas duas camadas. As papilas são mais freqüentes nas zonas sujeitas a pressões e atritos.

A derme é constituída por duas camadas, de limites pouco distintos: a **papilar**, superficial, e a **reticular**, mais profunda.

A **camada papilar** é delgada, constituída por tecido conjuntivo frouxo que forma as papilas dérmicas. Nesta camada foram descritas fibrilas especiais de colágeno, que se inserem por um lado na membrana basal e pelo outro penetram profundamente na derme. Essas fibrilas contribuem para prender a derme à epiderme.

A **camada reticular** é mais espessa, constituída por tecido conjuntivo denso. Ambas as camadas contêm muitas fibras do sistema elástico (Figs. 18.11 e 18.12), responsáveis, em parte, pela elasticidade da pele. Além dos vasos sanguíneos e linfáticos, e dos nervos, também são encontradas na derme as seguintes estruturas, derivadas da epiderme: folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas.

Fig. 18.11 Fotomicrografia de pele abdominal (pele fina) corada para fibras do sistema elástico. Notar que a espessura das fibras se reduz gradualmente à medida que se aproximam da epiderme. As mais grossas são as fibras elásticas, as de diâmetro intermediário são as elaunínicas e as mais finas, próximas à epiderme, são as fibras oxitalânicas, que se prendem à membrana basal localizada entre a derme e a epiderme. Coloração de Weigert. Aumento médio.

Fig. 18.12 Pele em corte histológico grosso corado para mostrar as fibras do sistema elástico, fotografado através de um filtro amarelo, para aumentar o contraste. Neste corte grosso pode-se ver que as fibras constituem um sistema contínuo (o que não é visível no corte fino da Fig. 18.11). Coloração de Weigert. Aumento médio.

HIPODERME

É formada por tecido conjuntivo frouxo, que une de maneira pouco firme a derme aos órgãos subjacentes. É a camada responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas nas quais se apóia. Dependendo da região e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme poderá ter uma camada variável de tecido adiposo que, quando desenvolvida, constitui o **panículo adiposo**. O panículo adiposo modela o corpo, é uma reserva de energia e proporciona proteção contra o frio (a gordura é bom isolante térmico).

VASOS E RECEPTORES SENSORIAIS DA PELE

Os vasos **arteriais** que suprem a pele formam dois plexos: um que se situa no limite entre a derme e a hipoderme e o outro entre as camadas reticular e papilar. Deste último plexo partem finos ramos para as papilas dérmicas. Cada papila tem uma única alça vascular, com um ramo **arterial ascendente** e um **venoso descendente**.

Existem três **plexos venosos** na pele: dois nas posições descritas para as artérias e mais um na região média da derme. Encontram-se freqüentemente, na pele, anastomoses arteriovenosas com *glomus* (ver Cap. 11), que têm papel importante nos mecanismos de termorregulação.

O sistema de vasos linfáticos inicia-se nas papilas dérmicas como capilares de fundo cego, que convergem para um plexo entre as camadas papilar e reticular. Desse plexo partem ramos para outro plexo localizado no limite da derme com a hipoderme. Portanto, na mesma localização dos vasos sanguíneos arteriais descritos acima.

Uma da funções mais importantes da pele, graças à sua grande extensão e abundante inervação sensorial, é receber estímulos do meio ambiente. A pele é o receptor sensorial mais extenso do organismo. Além das numerosas terminações nervosas livres localizadas na epiderme, folículos pilosos e glândulas, existem receptores encapsulados e não encapsulados na derme e na hipoderme, sendo mais freqüentes nas papilas dérmicas. As terminações nervosas livres são sensíveis ao toque e à pressão (receptores tácteis). São sensíveis também a variações de temperatura, dor, coceira e outras sensações. Os receptores não encapsulados são os corpúsculos de **Ruffini**, e os encapsulados são os corpúsculos de **Vater-Paccini** e **Krause** (Fig. 18.13). Existem evidências mostrando que os corpúsculos mencionados não são necessários para a sensibilidade cutânea. Muitas áreas da pele são desprovidas desses corpúsculos, porém têm sensibilidade. No entanto, quando presentes, eles funcionam como mecano-receptores. Os corpúsculos de Vater-Pacini e os de Ruffini são encontrados também no tecido conjuntivo de órgãos situados nas partes profundas do corpo, onde provavelmente são sensíveis aos movimentos dos órgãos e às pressões de uns órgãos sobre os outros.

PÊLOS

Os **pêlos** (Fig. 18.14) são estruturas delgadas e queratinizadas, que se desenvolvem a partir de uma invaginação de epiderme. Sua cor, tamanho e disposição variam de acordo com a raça e a região do corpo. Estão presentes praticamente em toda a superfície corporal, com exceção de a gumas regiões bem delimitadas. Os pêlos são estrutur que crescem descontinuamente, intercalando fases de r pouso com fases de crescimento. A duração das fases repouso e crescimento é variável de região para região. N couro cabeludo, por exemplo, a fase de crescimento é mui longa, durando vários anos, enquanto a fase de repouso da ordem de três meses. As características dos pêlos certas regiões do corpo (face e região pubiana) são infl enciadas por hormônios, principalmente os hormôni sexuais.

Fig. 18.13 Diversos tipos de terminações sensoriais encontrad na pele. (Modificado e reproduzido com permissão de Ham A *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

Cada pêlo se origina de uma invaginação da epiderm o **folículo piloso** (Figs. 18.14 e 18.15), que, no pêlo em fa de crescimento, se apresenta com uma dilatação termin o **bulbo piloso**, em cujo centro se observa uma **papi dérmica** (Figs. 18.10 e 18.11). As células que recobrem papila dérmica formam a **raiz do pêlo**, de onde emerge **eixo do pêlo**. Na fase de crescimento, as células da ra multiplicam-se e diferenciam-se em vários tipos celular Em certos tipos de pêlos grossos as células centrais da ra produzem células grandes, vacuolizadas e fracamen queratinizadas, que formam a **medula do pêlo** (Fig. 18.1 Ao redor da medula diferenciam-se células mais quera nizadas e dispostas compactamente, formando o **córtex pêlo**. Células mais periféricas formam a **cutícula do pê** constituída por células fortemente queratinizadas que dispõem envolvendo o córtex como escamas. Finalmen das células epiteliais mais periféricas de todas, origina se duas **bainhas epiteliais** (uma interna e outra extern que envolvem o eixo do pêlo na sua porção inicial. A b nha externa se continua com o epitélio da epiderme, passo que a interna desaparece na altura da região on desembocam as glândulas sebáceas no folículo. Separa

Fig. 18.14 Folículo piloso. O folículo piloso apresenta uma dilatação terminal, o bulbo piloso, contendo a papila dérmica. Recobrindo a papila dérmica estão as células que formam a raiz do pêlo. As células centrais da raiz do pêlo (**A**) produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente cornificadas, que formam a medula do pêlo. Em seguida, e lateralmente (**B**), aparecem células que dão origem ao córtex do pêlo. Células epiteliais mais periféricas dão origem às bainhas interna (**C**) e externa. A bainha externa continua-se com o epitélio da epiderme e a bainha interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo (não desenhadas). Entre o folículo piloso e o conjuntivo que fica em volta situa-se a membrana vítrea.

do o folículo piloso do tecido conjuntivo que o envolve, encontra-se uma membrana basal muito desenvolvida que recebe o nome de **membrana vítrea** (Fig. 18.14). O conjuntivo que envolve o folículo apresenta-se mais espesso, formando a **bainha conjuntiva do folículo piloso**. Dispostos obliquamente e inseridos de um lado nessa bainha e do outro na camada papilar da derme (Fig. 18.15) encontram-se os **músculos eretores dos pêlos**, cuja contração puxa o pêlo para uma posição mais vertical, tornando-o eriçado.

A cor do pêlo depende dos melanócitos localizados entre a papila e o epitélio da raiz do pêlo (Fig. 18.14), que fornecem melanina às células do córtex e da medula do pêlo, por processo semelhante ao que ocorre na epiderme.

Embora o processo de queratinização na epiderme e no pêlo pareçam semelhantes, eles diferem em alguns aspectos:

1. Enquanto a epiderme produz uma camada superficial de células mortas contendo queratina relativamente mole, com pouca adesividade e que se descama continuamente, no pêlo acontece o oposto. Os pêlos têm uma estrutura compacta constituída de queratina mais dura.

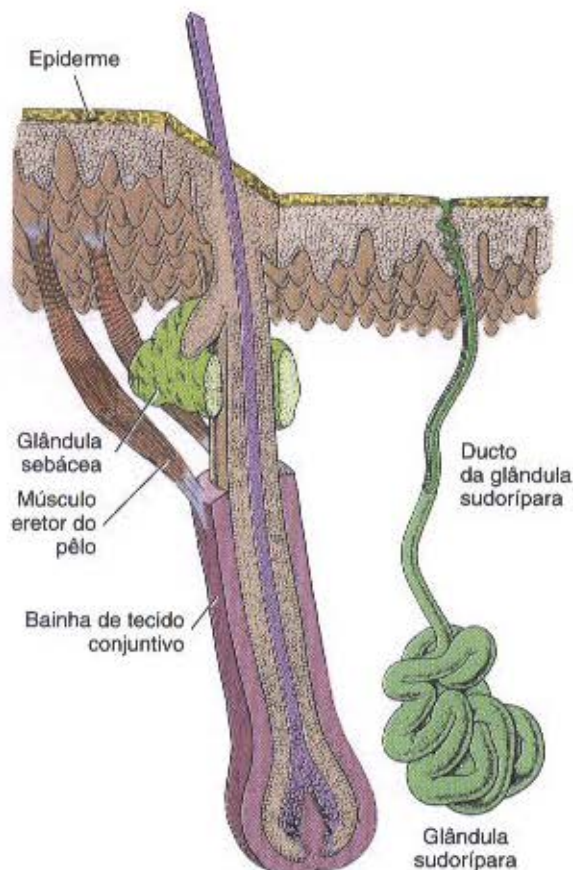



Fig. 18.15 Desenho mostrando pele com folículo piloso, glândula sebácea, músculo eretor do pêlo e uma glândula sudorípara, cujo ducto tem um trajeto helicoidal ao atravessar a epiderme. O curto ducto da glândula sebácea abre-se no folículo piloso, na região entre a inserção do músculo eretor e a epiderme. O músculo eretor do pêlo se insere, de um lado, na camada papilar da derme, e do outro, na bainha de conjuntivo do folículo piloso; é um músculo liso e, portanto, involuntário. Sua contração eriça o pêlo.

2. Na epiderme, o processo de diferenciação e queratin zação é contínuo e tem lugar sobre toda a superfície. N pêlo, ele é intermitente e localizado no bulbo piloso. papila do pêlo tem ação indutiva sobre o epitélio que recobre, o que explica a ausência de pêlos quando oco re a destruição da papila.
3. Enquanto na epiderme as células se diferenciam d modo uniforme, resultando na camada córnea, as célu las epiteliais da raiz do pêlo diferenciam-se em múlt plos tipos celulares, cada qual com sua ultra-estrutura histoquímica e funções características. A atividade m tótica das células dos folículos dos pêlos é influenciad pelos hormônios androgênicos (hormônios masculinos

UNHAS

As unhas são placas de células queratinizadas localizada na superfície dorsal das falanges terminais dos dedos. porção proximal da unha é chamada de **raiz da unha.** epitélio da dobra de pele que cobre a raiz da unha consis nas camadas usuais da epiderme. A camada córnea des epitélio forma a **cutícula da unha**. É na raiz da unha qu se observa a sua formação, graças a um processo de prol feração e diferenciação das células epiteliais aí colocada que gradualmente se queratinizam, formando uma pla córnea. A unha é constituída essencialmente por escama córneas compactas, fortemente aderidas umas às outra Elas crescem deslizando sobre o leito ungueal, que te estrutura típica de pele e não participa na firmação d unha. A transparência da unha e a pequena espessura d epitélio do leito ungueal permitem observar a cor do sa gue dos vasos da derme, constituindo uma maneira de avaliar a oxigenação do sangue.

GLÂNDULAS DA PELE

Glândulas sebáceas

As **glândulas sebáceas** situam-se na derme e os seus du tos geralmente desembocam nos folículos pilosos (Fi 18.15). Em certas regiões (lábio, glande e pequenos lábi da vagina), porém, os ductos abrem-se diretamente superfície da pele. A pele glabra da palma das mãos e d sola dos pés não tem glândulas sebáceas. As glândula sebáceas são alveolares, e geralmente vários alvéolos d sembocam em um ducto curto. Os alvéolos apresentam- formados por uma camada externa de células epitelia achatadas que repousam sobre uma membrana basal. E sas células proliferam e diferenciam-se em células arredo dadas (Fig. 18.16), que vão acumulando no citoplasma produto de secreção, de natureza lipídica. Os núcleos v gradualmente se tornando condensados e desaparecem. células mais centrais do alvéolo morrem e se rompem, fo mando a secreção sebácea. A atividade secretora dess glândulas é muito pequena até a puberdade, quando estimulada pelos hormônios sexuais. As glândulas seb ceas são um exemplo de glândula holócrina, pois a form ção da secreção resulta na morte das células. A secreç sebácea é uma mistura complexa de lipídios que conté triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e ésteres colesterol. A atividade dessas glândulas é muito influe ciada pelos hormônios sexuais.

Fig. 18.16 Fotomicrografia de glândula sebácea. Esta é uma glândula holócrina. O material secretado é expulso com restos celulares. Células-tronco (setas), localizadas próximas à membrana basal, multiplicam-se continuamente por mitose para substituir as células perdidas no processo de secreção. Observe que a glândula é constituída por vários alvéolos. Coloração pelo picro-sirius e hematoxilina. Aumento médio.

APLICAÇÃO MÉDICA

A secreção sebácea é contínua e muito aumentada na puberdade em conseqüência da produção acelerada de hormônios sexuais. Qualquer distúrbio no fluxo da secreção para a superfície da epiderme pode causar uma inflamação crônica nos ductos obstruídos, denominada **acne**. Embora possa ocorrer em qualquer idade, menos na criança, a acne é muito mais freqüente na puberdade.

Glândulas Sudoríparas

As **glândulas sudoríparas merócrinas** (Figs. 18.17 e 18.18) são muito numerosas e encontradas em toda a pele, excetuando-se certas regiões, como a glande. Essas glândulas são tubulosas simples enoveladas, cujos ductos se abrem na superfície da pele (Fig. 18.15). Os ductos não se ramificam e têm menor diâmetro do que a porção secretora. A porção secretora encontra-se na derme e mede aproximadamente 0,4 mm de diâmetro. As células secretoras são piramidais e entre elas e a membrana basal estão localizadas as células mioepiteliais (Fig. 18.18), que ajudam a expulsar o produto de secreção. Nessas glândulas existem dois tipos de células secretoras, as **células escuras** e as **células claras**. As escuras são adjacentes ao lúmen e as claras ficam entre as células escuras e as células mioepiteliais. O ápice das células escuras apresenta muitos grânulos de secreção contendo glicoproteínas, e o citoplasma é rico em retículo endoplasmático rugoso. As **células claras** não contêm grânulos de secreção e são pobres em retículo endoplasmático rugoso, mas contêm muitas mitocôndrias. Entre elas existem delgados espaços intercelulares (canalículos). As células claras apresentam muitas dobras da membrana plasmática, uma característica das células que participam do transporte transepitelial de fluido e sais (ver Cap. 4). Essas características estruturais sugerem que a função das células claras seja produzir a parte aquosa do suor.

Fig. 18.17 Fotomicrografia em pequeno aumento do corte de uma glândula sudorípara (glândula simples enovelada). Coloração: hematoxilina-eosina.

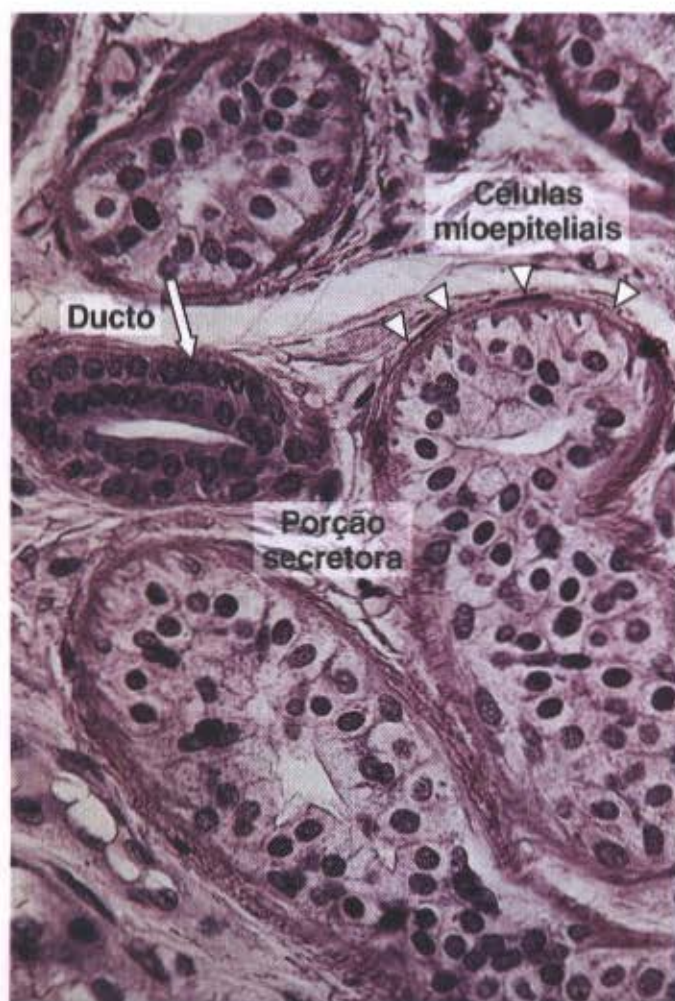



Fig. 18.18 Corte de glândula sudorípara. Os ductos excretores são de epitélio estratificado cúbico. As células mioepiteliais, cuja contração auxilia a expulsão do suor, circundam as porções secretoras. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento médio.

O **ducto da glândula** abre-se na superfície da pele e segue um curso em hélice ao atravessar a epiderme. Apresenta-se constituído por epitélio cúbico estratificado (duas camadas de células) que repousa sobre a membrana basal (Fig. 18.18). As células da camada mais profunda do revestimento dos ductos, em contacto com a membrana basal, apresentam invaginações da membrana plasmática e citoplasma rico em mitocôndrias, que são aspectos característicos de células que transportam íons e água.

O suor secretado por essas glândulas é uma solução extremamente diluída, que contém pouquíssima proteína, além de sódio, potássio, cloreto, uréia, amônia e ácid úrico. O seu teor de Na^+ (85 mEq/L) é muito menor do qu o do sangue (144 mEq/L). Os ductos excretores absorve Na^+, que é devolvido ao sangue, evitando a perda excess va desse íon. O fluido encontrado no lúmen das glându sudoríparas é, principalmente, um ultrafiltrado do plasm sanguíneo, derivado dos abundantes capilares localizad em volta das porções secretoras. Ao atingir a superfície c pele o suor se evapora, fazendo baixar a temperatura co poral. A presença de catabólitos no suor mostra que glândulas sudoríparas participam da excreção de substâ cias inúteis para o organismo.

Além das glândulas sudoríparas merócrinas, descrit acima, existem nas axilas, nas regiões perianal e pubiana na aréola mamária, glândulas de maior tamanho (3 a 5 mm com partes secretoras muito dilatadas, as **glândulas sud ríparas apócrinas**, localizadas na derme e na hipoderm Há fortes indicações de que essas glândulas secretam pe processo merócrino, porém o nome de glândulas sudor paras apócrinas ficou consagrado pelo uso.

Os ductos das glândulas apócrinas desembocam nu folículo piloso e a luz de suas partes secretoras é dilatad A secreção destas glândulas é ligeiramente viscosa e se cheiro, mas adquire um odor desagradável e caracterís co, pela ação das bactérias da pele. Na mulher, as glând las apócrinas axilares passam por alterações durante o c clo menstrual. As glândulas apócrinas são inervadas p fibras adrenérgicas, enquanto as merócrinas o são por bras colinérgicas. As glândulas de Moll da margem d pálpebras e as de cerúmen do ouvido são glândulas sud ríparas modificadas.

BIBLIOGRAFIA

Edelson RL, Fink JM: The immunologic function of the skin. *Sci Am* (Ju **252**:46, 1985.

Goldsmith LA (editor): *Biochemistry and Physiology of the Skin*. Vols 1 a 2. Oxford Univ Press, 1983.

Green H et al: Differentiated structural components of the keratinocyt *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* **46** (Pt 1) 293, 1982.

Hentula M et al: Expression profiles of cell-cell and cell-matrix juncti proteins in developing human epidermis. *Arch Dermatol Res* **293**:2 2001.

Mier PD, Cotton DWK: *Molecular Biology of Skin*. Blackwell, 1976.

Millington PF, Wilkinson R: *Skin*. Cambridge Univ Press, 1983.

Montagna W: *The Structure and Function of Skin*, 3rd ed. Academic Pre 1974.

Munger BLK: The cytology of apocrine sweat glands. 2. Human. *Zellforsch Mikrosk Anat* **68**:837, 1965.

Rowden G: Immuno-electron microscopic studies of surface receptors a antigens of human Langerhans cells. *Br J Dermatol* **97**:593, 1977.

Shelley WB, Lennart J: The Langerhans cell: Its origin, nature and functio *Acta Derm Venerol* (Stockh) **79**:7, 1978.

Strauss JS, Fochi PE, Downing DT: The sebaceous glands: Twenty-fi years of progress. *J Invest Dermatol* **67**:90, 1976.

Winkelmann RK: The Merkel cell system and a comparison between it a the neurosecretory or APUD cell system. *J Invest Dermatol* **69**:41, 19

19

Aparelho Urinário

aparelho urinário é formado pelos dois rins, dois urete-
s, a bexiga e a uretra. A urina é produzida nos rins, pas-
pelos ureteres até a bexiga e é lançada ao exterior pela
retra. Esse aparelho contribui para a manutenção da ho-
eostase, produzindo a urina, através da qual são elimi-
ados diversos resíduos do metabolismo e água, eletróli-
s e não-eletrólitos em excesso no meio interno. Essas fun-
ões se realizam por meio de um processo complexo que
nvolve **filtração**, **absorção ativa**, **absorção passiva** e **se-
eção**. Além da função reguladora da composição do meio
terno, os rins secretam hormônios, como a **renina**, que
articipa da regulação da pressão sanguínea, e a **eritropo-
ina**, uma glicoproteína formada por 165 aminoácidos e
assa de 30 kDa, que estimula a produção de eritrócitos.
s rins também participam, junto com outros órgãos (fí-
ado, pele), da ativação da vitamina D_3, um pró-hormônio
teróide, no hormônio ativo. Os dois rins formam, por
inuto, cerca de 125 ml de filtrado, dos quais 124 ml são
sorvidos nos túbulos renais e apenas 1 ml será lançado
s cálices como urina. A cada 24 horas formam-se cerca
1.500 ml de urina.

IM

rim tem a forma de um grão de feijão com uma borda
nvexa e outra côncava, na qual se situa o **hilo**, onde en-
am e saem vasos sanguíneos, entram nervos e saem os
reteres (Fig. 19.1). O hilo contém também os dois ou três
lices, que se reúnem para formar a **pélvis renal**, parte
perior, dilatada, do ureter. O rim é constituído pela **cáp-
la**, de tecido conjuntivo denso, a **zona cortical** e a **zona
edular** (Figs. 19.1 e 19.2).

A zona medular é formada por 10 a 18 **pirâmides me-
lares** (de Malpighi), cujos vértices fazem saliência nos
lices renais. Estas saliências são as **papilas**, sendo cada
na delas perfurada por 10 a 25 orifícios (**área crivosa**). Da
se de cada pirâmide partem os **raios medulares** (Fig.
.1), que penetram na cortical.

Cada **lobo** renal é formado por uma pirâmide e pelo
cido cortical que recobre sua base e seus lados. Um **ló-
bulo** é constituído por um raio medular e pelo tecido cor-
tical que lhe fica em volta (Fig. 19.26), delimitado pelas
arteríolas interlobulares.

Cada rim é constituído por 1 a 4 milhões de **néfrons**. O néfron é formado por uma parte dilatada, o **corpúsculo renal** ou **de Malpighi**, pelo **túbulo contorcido proximal**, pelas **partes delgada** e **espessa da alça de Henle**, pelo **túbulo contorcido distal** e pelos **túbulos** e **ductos coletores** (Figs. 19.1 e 19.2). O néfron é a unidade funcional dos rins. Os componentes do néfron são envolvidos por uma lâmina basal, que se continua com o escasso conjuntivo do rim.

Corpúsculos Renais e Filtração do Sangue

O corpúsculo renal, com cerca de 200 μm, é formado por um tufo de capilares (glomérulo) envolvido pela **cápsula de Bowman**, que possui dois folhetos, um interno, ou visceral, junto aos capilares, e outro externo, ou parietal, formando os limites do corpúsculo renal (Figs. 19.1 a 19.4). Entre os dois folhetos da cápsula de Bowman existe o **espaço capsular**, que recebe o líquido filtrado através da parede dos capilares e do folheto visceral da cápsula de Bowman.

Cada corpúsculo renal tem um **pólo vascular** pelo qual penetra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, e um **pólo urinário**, onde nasce o túbulo contorcido proximal (Fig. 19.3).

Ao penetrar no corpúsculo renal, a arteríola aferente divide-se em vários capilares, que vão constituir alças. Além disso, há conexões diretas entre o vaso aferente e o eferente, pelas quais o sangue pode circular, mesmo sem passar pelas alças do glomérulo.

Nos capilares glomerulares circula sangue arterial, cuja pressão hidrostática é regulada principalmente pela arteríola eferente, que possui maior quantidade de músculo liso do que a aferente.

O **folheto externo** ou **parietal** da cápsula de Bowman é constituído por um epitélio simples pavimentoso, que se apóia na lâmina basal e numa fina camada de fibras reticulares. O conjunto constitui uma membrana basal bem visível no microscópio óptico.

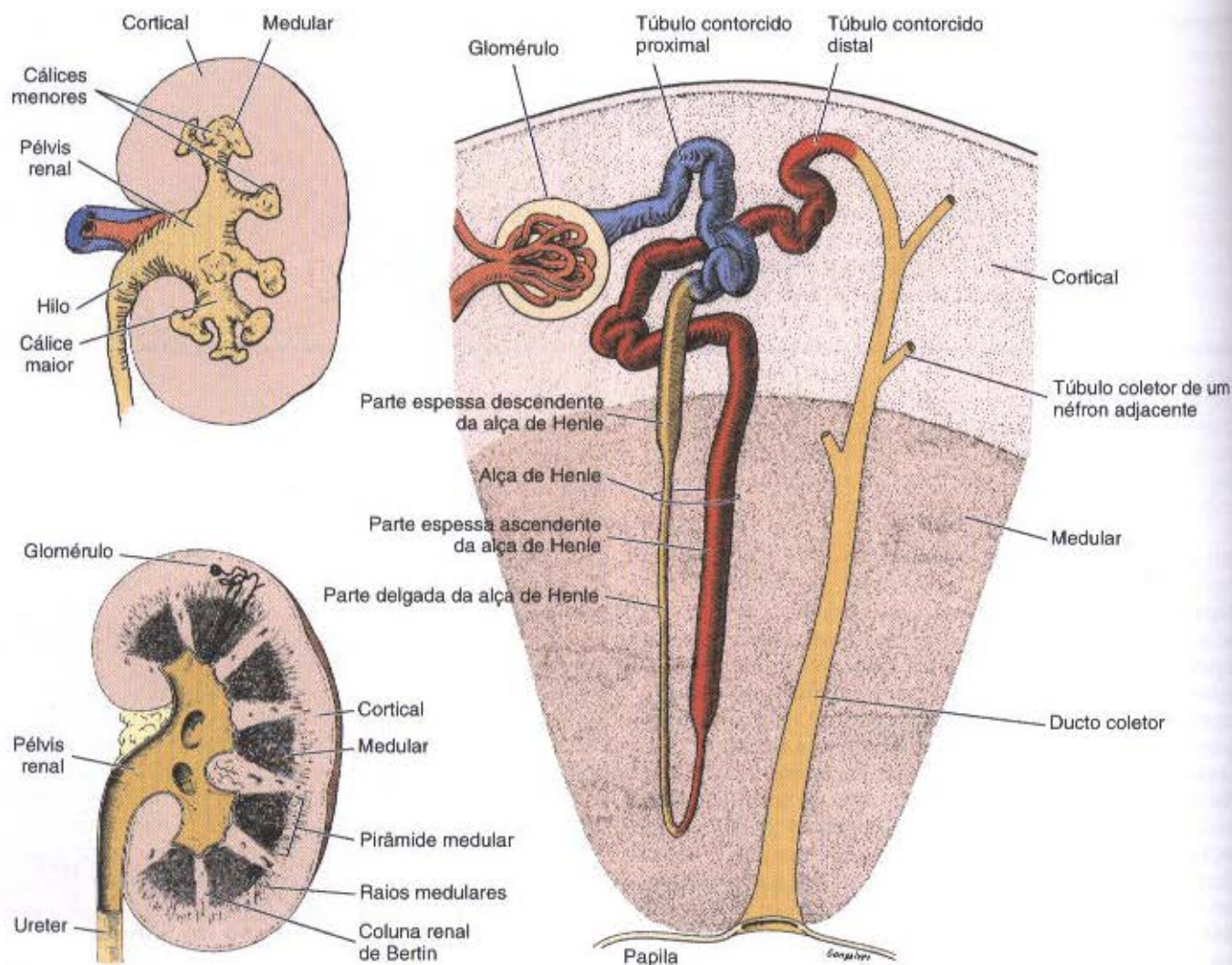



Fig. 19.1 À **esquerda**, corte esquemático do rim, representando a topografia geral do órgão. A figura da **direita** mostra a localização cortical e medular dos componentes de um néfron justamedular.

Enquanto o folheto externo mantém sua morfologia epitelial, as células do **folheto interno** ou **visceral** modificam-se durante o desenvolvimento embrionário, adquirindo características próprias. Essas células são chamadas de **podócitos** e formadas pelo corpo celular, de onde partem diversos **prolongamentos primários** que dão origem aos **prolongamentos secundários** (Figs. 19.3, 19.5, 19.6 e 19.7). Os podócitos localizam-se sobre uma membrana basal, porém a maior parte do corpo celular e dos prolongamentos primários não se apóia na membrana basal. O contacto com a membrana basal é feito pelos prolongamentos secundários dos podócitos.

Entre os prolongamentos secundários dos podócitos existem espaços denominados **fendas de filtração** (Fig. 19.8), fechados por uma membrana com cerca de 6 nm de espessura. Apesar dos estudos já realizados sobre essas células, seu papel exato na fisiologia renal ainda é pouco conhecido.

Os capilares glomerulares são do tipo fenestrado, sem diafragmas nos poros das células endoteliais. Há uma membrana basal (Figs. 19.8 e 19.9) entre as células endoteliais e os podócitos que revestem a superfície externa dos capilares glomerulares. Admite-se que esta membrana basal (fusão das lâminas basais do endotélio e dos podócitos) seja a principal barreira na filtração glomerular. A membrana basal glomerular (100-300 nm de espessura) é constituída de três camadas (Fig. 19.8): a **lâmina rara interna**, que aparece clara nas micrografias eletrônicas, situada próximo às células endoteliais; a **lâmina densa**, mais elétron-densa; e a **lâmina rara externa**, também clara, localizada mais externamente ao lúmen do capilar e, portanto, em contacto com os podócitos. As lâminas raras contêm fibronectina que estabelece ligações com as células. A lâmina densa é um feltro de colágeno tipo IV e laminina, numa matriz que contém proteoglicano eletricamente negativo (aniônico). As moléculas com carga elétrica negativa retêm moléculas carregadas positivamente, e o colágeno IV com a laminina, presentes na lâmina densa, constituem um filtro de macromoléculas, que atua como uma barreira física. Partículas com mais de 10 nm de diâmetro dificilmente atravessam essa membrana basal, o mesmo acontecendo com proteínas com massa molecular maior do que a da albumina (69 kDa). Somando-se o fluxo sanguíneo nos dois rins (1 litro de sangue por minuto), verifica-se

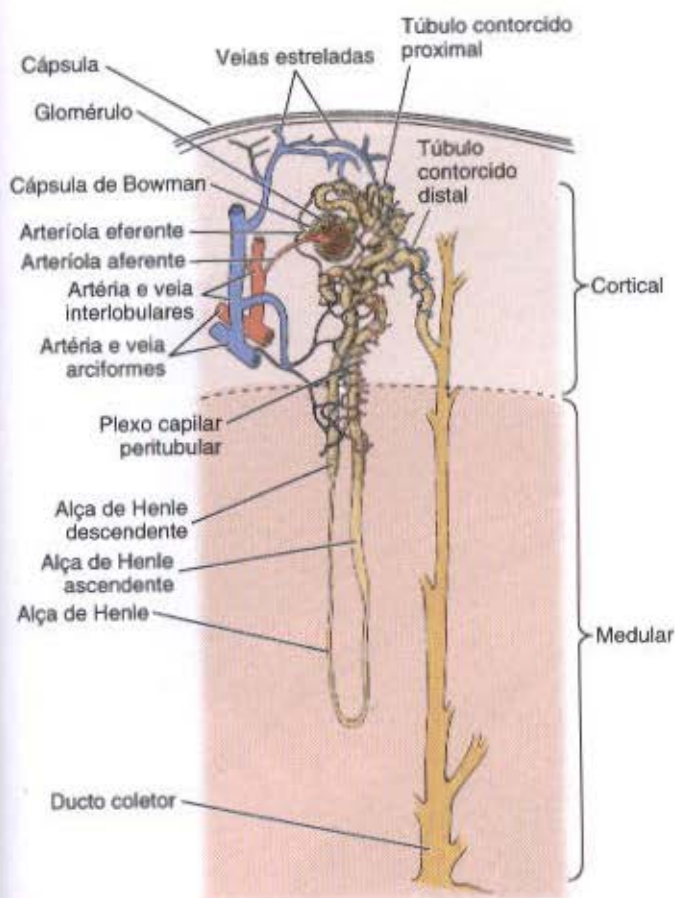



Fig. 19.2 Constituição de um néfron da zona cortical externa, mostrando também sua vascularização sanguínea.

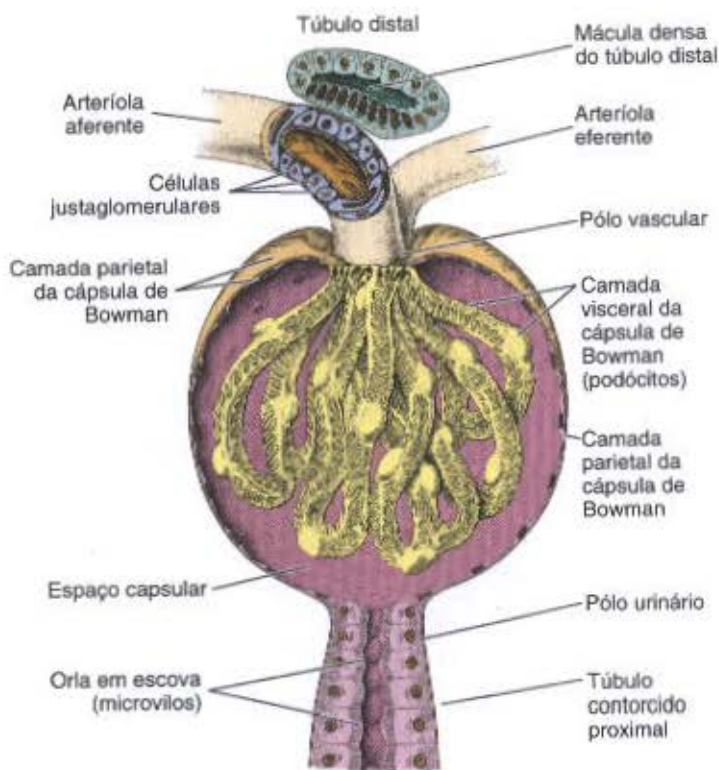



Fig. 19.3 Corpúsculo renal (de Malpighi). Na parte superior da figura aparece o **pólo vascular**, com as arteríolas aferente e eferente, e a mácula densa. A parede da arteríola aferente mostra as células justaglomerulares. Observar a forma dos podócitos e as características das células do folheto parietal da cápsula de Bowman. Na parte inferior da figura aparece o pólo urinário, onde tem início o túbulo contorcido proximal.

que cada quatro a cinco minutos passa por eles a totalidade do sangue circulante. Os glomérulos são formados por capilares arteriais, cuja pressão hidrostática é muito elevada em relação aos outros capilares. Essa pressão é da ordem de 45 mmHg. O filtrado glomerular forma-se pela pressão hidrostática do sangue, à qual, no entanto, se opõem a pressão osmótica dos colóides do plasma (20 mmHg) e a pressão do líquido contido na cápsula de Bowman (10 mmHg). Como a pressão hidrostática nos capilares é de 45 mmHg e as forças que se opõem a ela somam 20 mmHg, a **força de filtração** resultante é de apenas 15 mmHg.

O **filtrado glomerular** tem composição semelhante à do plasma sanguíneo, porém quase não possui proteínas, pois as macromoléculas não atravessam a parede dos capilares. As moléculas maiores que conseguem atravessar a parede dos capilares glomerulares têm peso molecular em torno de 70 kDa. A albumina plasmática tem, aproximadamente, esse peso molecular e aparece em mínima quantidade no filtrado.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em certas doenças, como a glomerulonefrite, o filtro glomerular se altera, tornando-se muito mais permeável às proteínas, ocorrendo a passagem de proteínas para a urina (**proteinúria**).

Células Mesangiais

Além das células endoteliais e dos podócitos, os capilares glomerulares possuem as **células mesangiais** em certas regiões de sua parede (Figs. 19.10 e 19.11). Há pontos em que a lâmina basal não envolve toda a circunferência de um só capilar, constituindo uma membrana comum a duas ou mais alças capilares. É principalmente nesse espaço entre os capilares que se localizam as células mesangiais (Fig. 19.10). Essas células podem também ser encontradas na parede dos capilares glomerulares, entre as células endoteliais e a lâmina basal. As células mesangiais são contráteis e têm receptores para angiotensina II. A ativação desses receptores reduz o fluxo sanguíneo glomerular. Possuem também receptores para o hormônio ou fator natriurético produzido pelas células musculares do átrio do coração. Esse hormônio é um vasodilatador e relaxa as células mesangiais, provavelmente aumentando o volume de sangue nos capilares e a área disponível para filtração. As células mesangiais têm ainda outras funções: dão suporte estrutural ao glomérulo, sintetizam a matriz extracelular, fagocitam e digerem substâncias normais e patológicas (complexos de antígenos com anticorpos, por exemplo) retidas pela barreira de filtração, e produzem moléculas biologicamente ativas, como prostaglandinas e endotelinas. As endotelinas causam contração da musculatura lisa das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo.

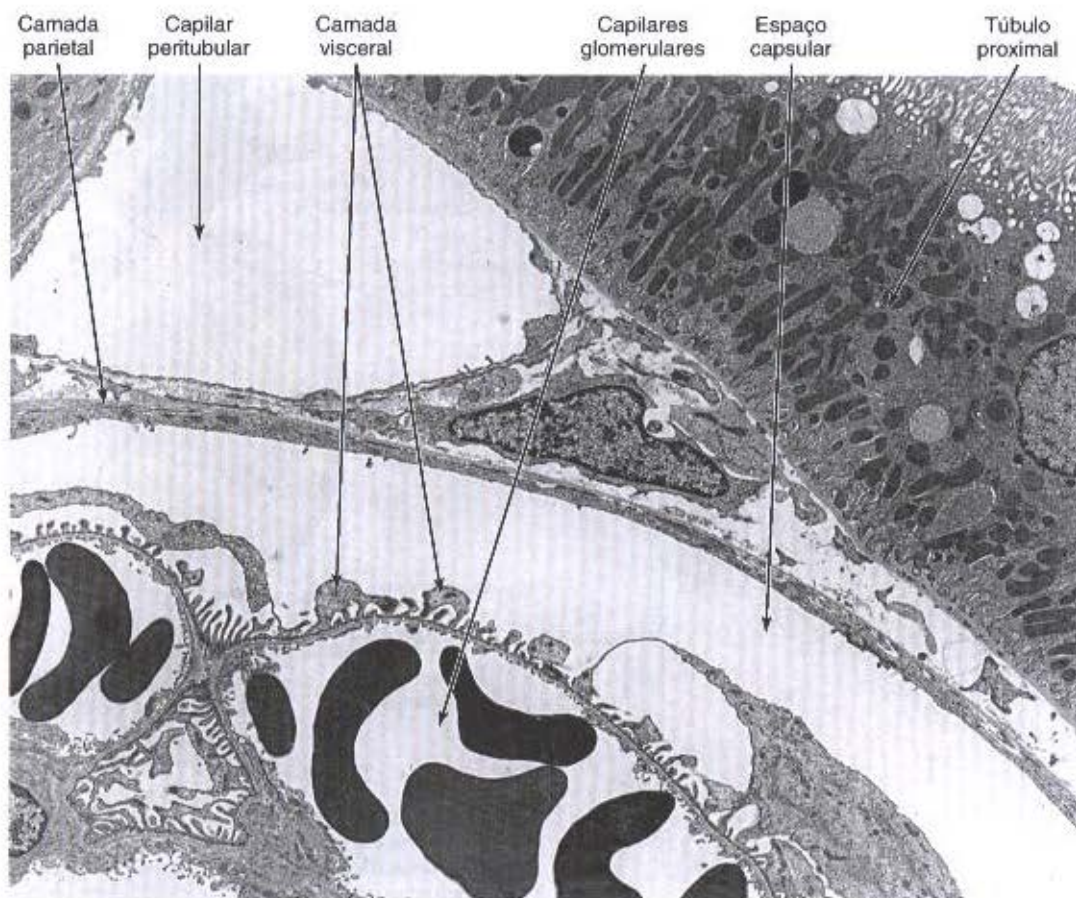



Fig. 19.4 Micrografia eletrônica mostrando parte de um glomérulo renal, incluindo o folheto parietal da cápsula de Bowman, o espaço capsular, capilares glomerulares contendo hemácias, o folheto visceral da cápsula de Bowman, um capilar peritubular (do interstício) e um túbulo proximal. ×2.850. (Cortesia de SL Wissig.)

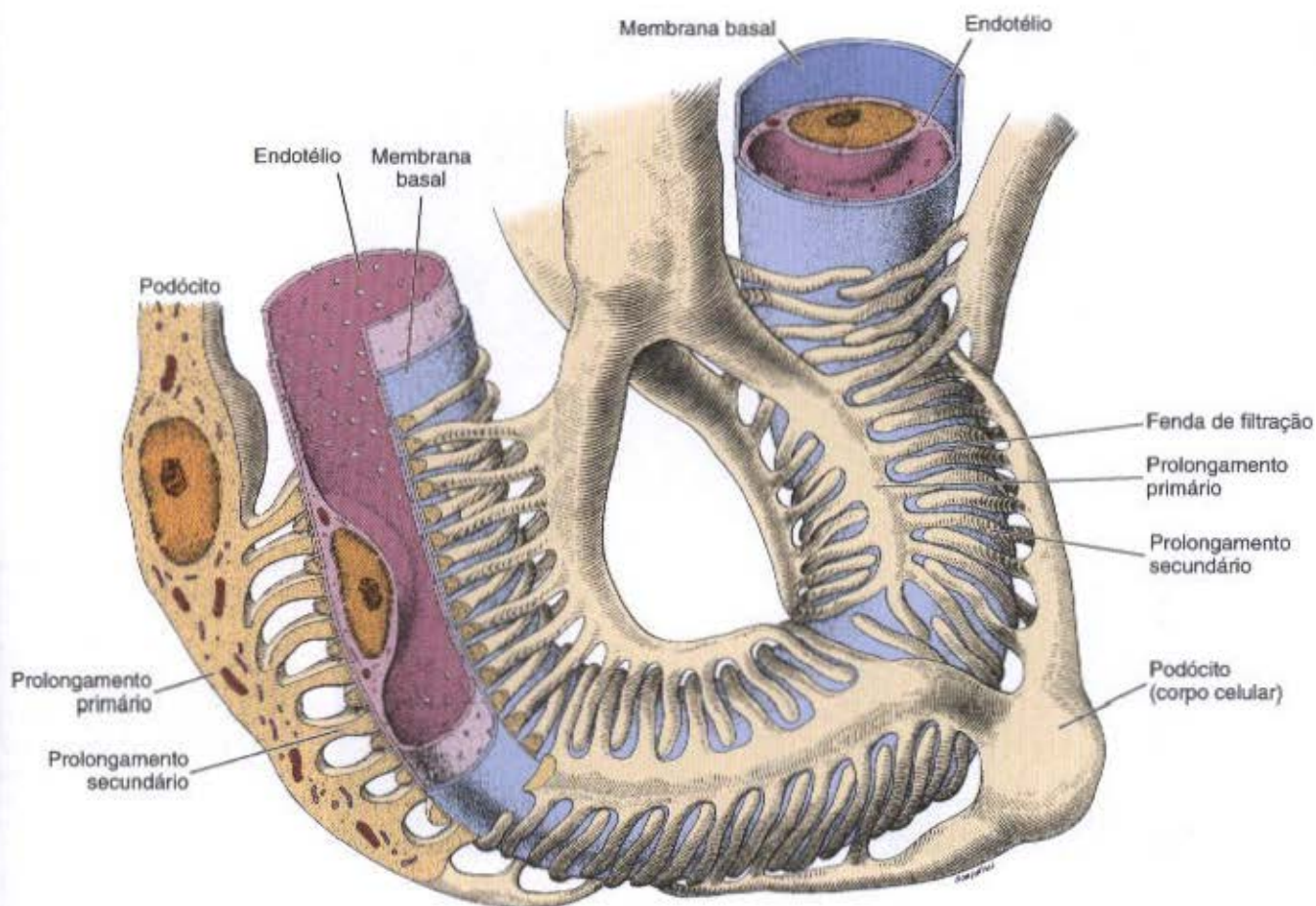
Túbulo Contorcido Proximal

No pólo urinário do glomérulo, o folheto parietal da cápsula de Bowman se continua com o epitélio cubóide ou colunar baixo do túbulo contorcido proximal (Figs. 19.1, 19.3 e 19.9). Esse túbulo é maior do que o túbulo distal e, por isso, é visto com mais freqüência nas proximidades dos glomérulos.

As células do túbulo proximal têm o citoplasma fortemente acidófilo (Figs. 19.12 a 19.14) devido à presença de numerosas mitocôndrias alongadas. O citoplasma apical apresenta microvilos, que formam a **orla em escova** (Figs. 19.14 a 19.16). Como essas células são largas, em cada corte transversal de um túbulo proximal aparecem apenas três a quatro núcleos esféricos. Os limites entre as células desses túbulos são dificilmente observados no microscópio óptico, pois elas têm prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células vizinhas.

Os túbulos proximais possuem uma luz ampla e são circundados por muitos capilares sangüíneos, como se tem mostrado no rim *in vivo*, e nos preparados fixados cuidadosamente para exame ao microscópio eletrônico. Nas lâminas comuns, para exame ao microscópio óptico, freqüentemente essa luz aparece muito reduzida, a orla em escova mal conservada e os capilares colabados, devido a artefatos de técnica.

O citoplasma apical das células dos túbulos proximais possui canalículos que partem da base dos microvilos e aumentam a capacidade de o túbulo proximal absorver macromoléculas. Nos canalículos se formam vesículas de pinocitose, que introduzem na célula macromoléculas que atravessaram a barreira de filtração glomerular, principalmente proteínas com massa molecular abaixo de 70 kDa. As vesículas se fundem com lisossomos, onde as macromoléculas são digeridas. Na sua parte basal, essas células apresentam abundantes mitocôndrias (Fig. 19.4) e prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células vizinhas. A bomba de sódio (Na^+/K^+ ATPase), responsável pelo transporte de sódio para fora das células, localiza-se nessas membranas baso-laterais. A localização das mitocôndrias e o aumento da superfície da parte basal da membrana celular são características das células que transportam íons, e foram descritas no Cap. 4. O filtrado glomerular passa para o túbulo contorcido proximal, onde começa o processo de absorção e excreção. Esse segmento do néfron absorve a totalidade da glicose e dos aminoácidos contidos no filtrado glomerular e aproximadamente 85% da água e do cloreto de sódio. Absorve também os íons cálcio e fosfato. Glicose, aminoácidos e íons são absorvidos por transporte ativo, com gasto de energia, porém a água acompanha passivamente essas substâncias. Quando a quantidade de glicose no filtrado excede a capaci-

ig. 19.5 Esquema da ultra-estrutura do capilar glomerular e do folheto visceral da cápsula de Bowman. Este folheto é constituído elos podócitos. O endotélio do capilar é fenestrado e está apoiado numa membrana basal. À esquerda aparece um corte num podócito, endo-se a ultra-estrutura desta célula. Aparecem ainda dois podócitos não cortados, observando-se que seus núcleos fazem saliênia no corpo celular. Os podócitos contêm prolongamentos primários, de onde partem os prolongamentos secundários que se vão poiar na membrana basal. (Redesenhado e reproduzido segundo Gordon. Reproduzido com permissão de Ham AW: *Histology*, 6th d. Lippincott, 1969.)

ade de absorção dos túbulos proximais, a urina se torna nais abundante e contém glicose.

Além dessas atividades, o túbulo proximal secreta creatiina e substâncias estranhas ao organismo, como o ácido ara-amino-hipúrico e penicilina, tirando essas moléculas do lasma intersticial do rim. Esse processo ativo (gasta energia) é conhecido como secreção tubular. O estudo da velociade de secreção tubular de creatinina (depuração de creanina) é útil na clínica para a avaliação funcional dos rins.

lça de Henle

. alça de Henle é uma estrutura em forma de U que conste em um segmento espesso e um segmento delgado. O egmento espesso tem estrutura muito semelhante à do íbulo contorcido distal (Fig. 19.16). Na parte mais extera da medula, o segmento descendente da parte espessa, om um diâmetro externo de 60 µm, estreita-se para um iâmetro de 12 µm e se continua como a parte descende delgada da alça de Henle. O lúmen desse segmento do éfron é largo, porque a parede da alça é formada por célas achatadas (Figs. 19.16 a 19.18).

Aproximadamente um sétimo dos corpúsculos se localizam próximos à junção córtico-medular, fazendo parte dos **néfrons justamedulares.** Os outros são chamados **néfrons corticais.** Todos os néfrons participam dos processos de filtração, absorção e secreção. No entanto, os néfrons justamedulares desempenham o importante papel de estabelecer um gradiente de hipertonicidade no interstício da medula renal, que é base funcional para os rins produzirem urina hipertônica. Os néfrons justamedulares têm alças de Henle muito longas, estendendo-se até a profundidade da medula renal. Estas alças têm um segmento espesso curto, um segmento delgado longo, descendente e ascendente, e um curto segmento espesso ascendente. Por outro lado, os néfrons corticais têm o segmento delgado muito curto e descendente, sem segmento delgado ascendente (Fig. 19.2).

A alça de Henle participa da retenção de água: apenas os animais com essas alças são capazes de produzir urina hipertônica, e assim poupar a água do corpo, conservando-a conforme as necessidades. A alça de Henle cria um gradiente de hipertonicidade no interstício medular que influencia a concentração da urina, à medida que ela passa pelos ductos coletores.

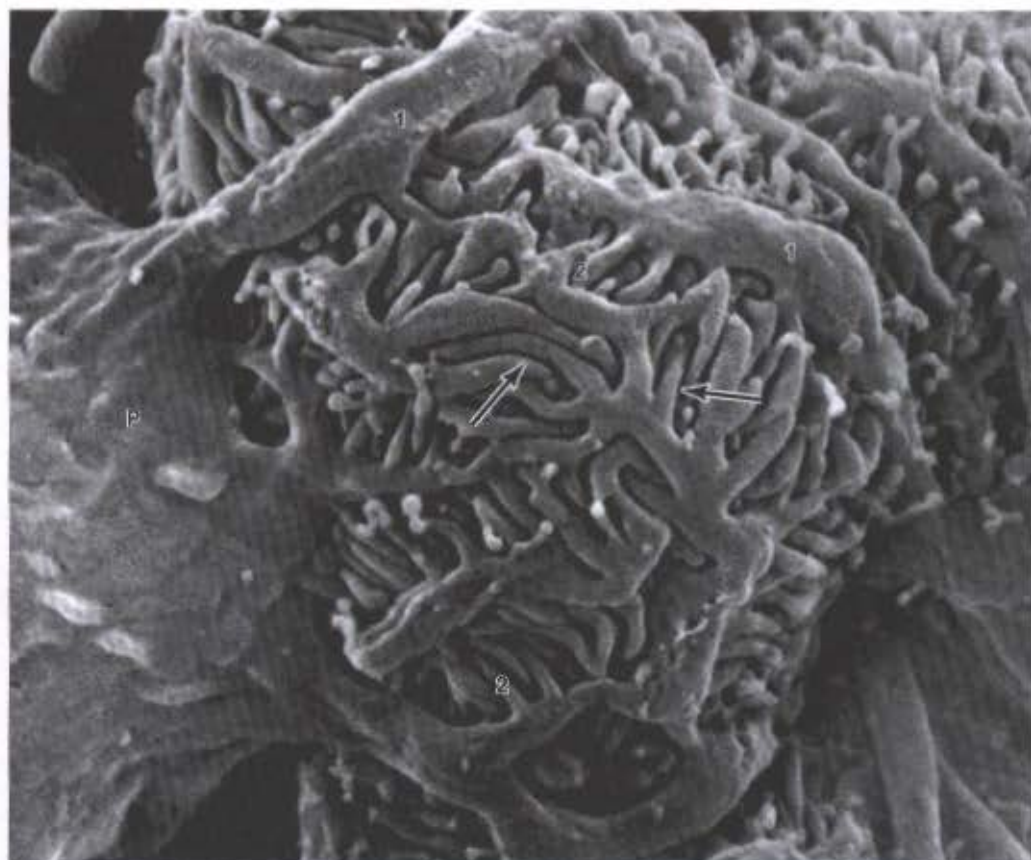



Fig. 19.6 Micrografia eletrônica de varredura mostrando as células viscerais da cápsula de Bowman ou podócitos (P), que circundam os capilares glomerulares. É possível distinguir os prolongamentos primários (1) e os secundários (2) dos podócitos. Os espaços delgados situados entre prolongamentos adjacentes são as fendas de filtração (setas). ×10.700.

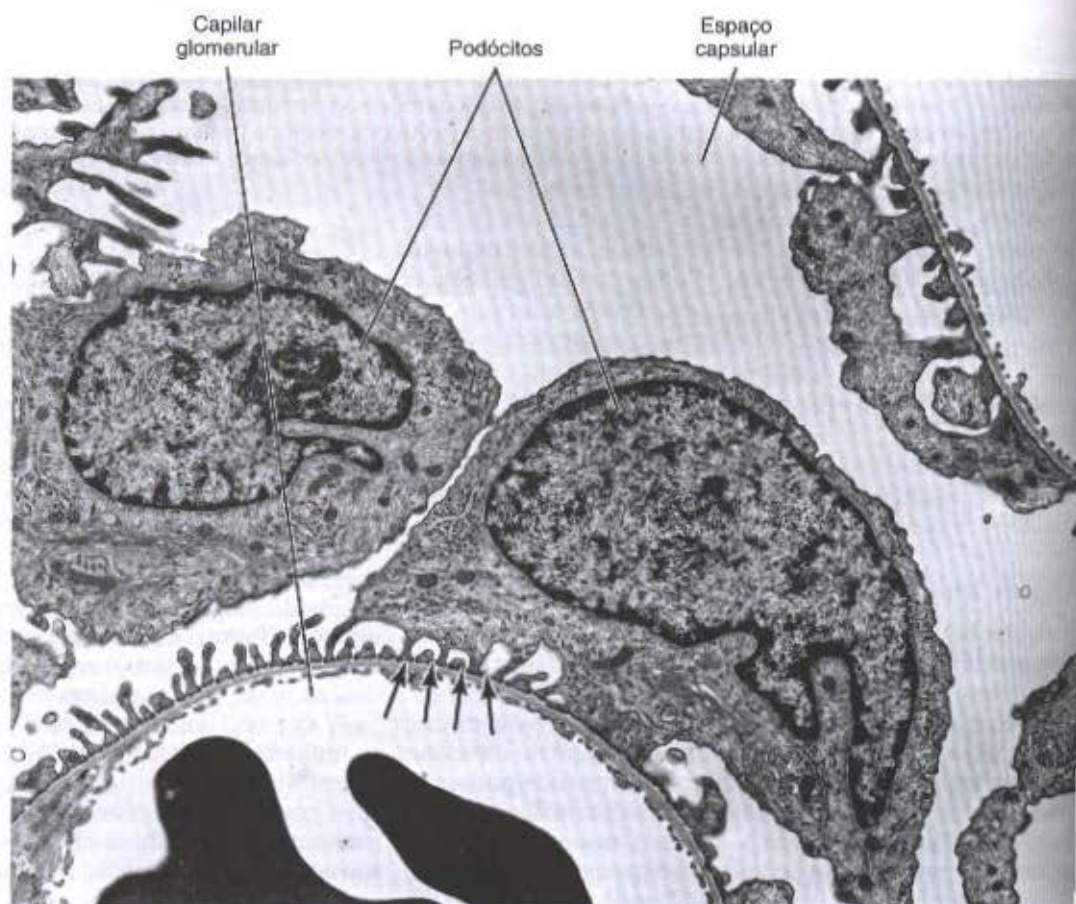



Fig. 19.7 Micrografia eletrônica de dois corpos celulares de podócitos e a alternância de prolongamentos secundários de células diferentes (setas). O espaço urinário ou capsular e uma alça capilar também aparecem na micrografia. ×9.000. (Cortesia de SL Wissig.)

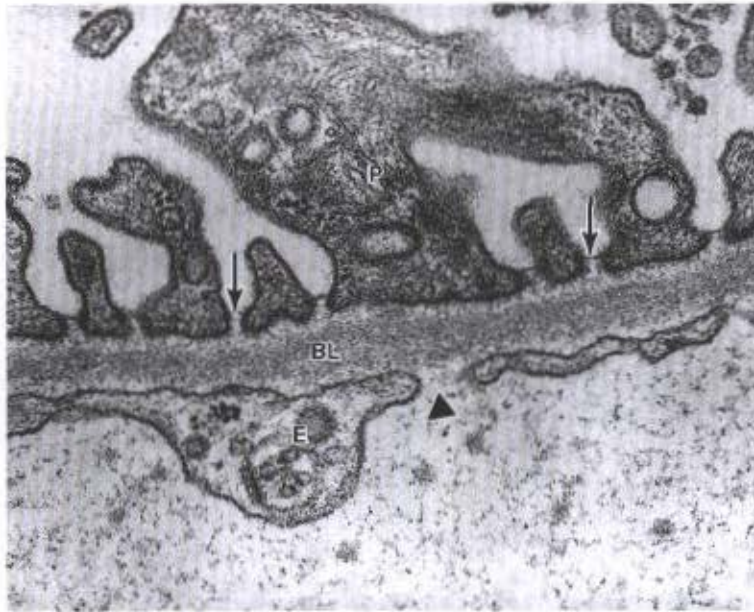



Fig. 19.8 Micrografia eletrônica da barreira de filtração de um corpúsculo renal. Notar o endotélio com fenestras sem diafragma (cabeça de seta) e as duas lâminas basais fundidas (BL) — uma do endotélio e outra do podócito, constituindo uma membrana basal. Esta membrana basal consiste na lâmina densa central, envolvida por duas lâminas claras (lúcidas) uma de cada lado. As setas indicam os delgados diafragmas presentes nas fendas de filtração. ×42.500. (Cortesia de SL Wissig.)

Embora o segmento delgado descendente da alça de Henle seja completamente permeável à água, o segmento ascendente inteiro é impermeável à agua. No segmento espesso ascendente, o cloreto de sódio é transportado ativamente para fora da alça, para estabelecer o gradiente medular já mencionado e que é necessário para concentrar a urina. A osmolaridade do interstício renal, nas extremidades das pirâmides (medula renal), é aproximadamente quatro vezes maior do que a do sangue.

Fig. 19.9 Fotomicrografia da cortical do rim, mostrando partes de um corpúsculo renal, a mácula densa e túbulos contorcidos proximais e distais. As membranas basais dos capilares glomerulares estão indicadas por setas e as dos túbulos renais, por cabeças de setas. Coloração pelo picro-sirius. Aumento médio.

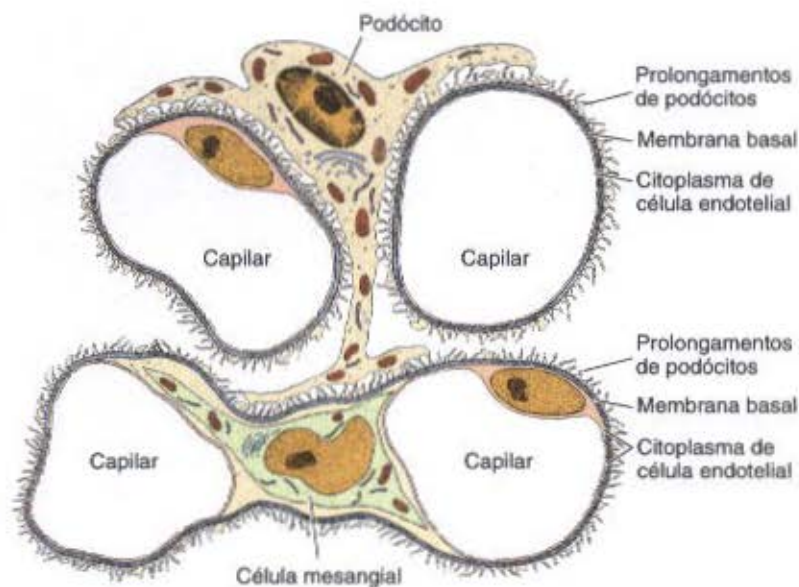



Fig. 19.10 Célula mesangial localizada entre dois capilares glomerulares. Os capilares e a célula mesangial estão envoltos pela mesma membrana basal.

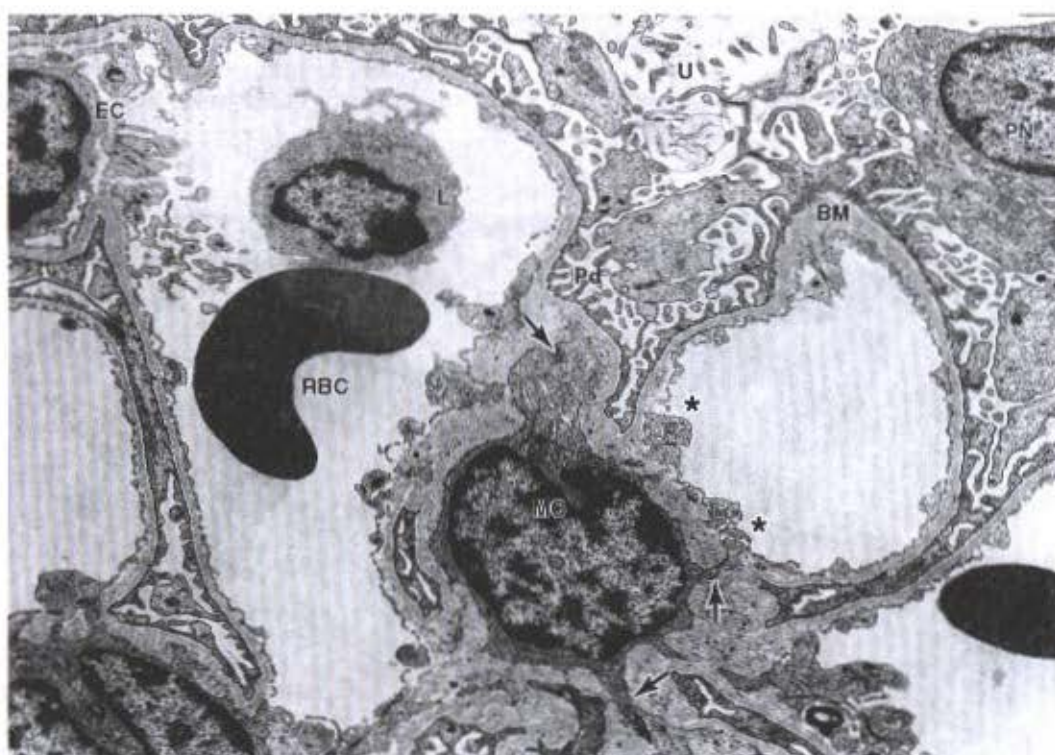



Fig. 19.11 Micrografia eletrônica mostrando uma célula mesangial (MC) e a matriz mesangial que envolve a célula. A matriz participa da sustentação da célula mesangial, principalmente nos locais onde falta a membrana basal. Alguns prolongamentos (setas) da célula mesangial penetram na luz do capilar, passando entre as células endoteliais (asteriscos). O capilar da esquerda contém uma hemácia (RBC) e um leucócito (L). Membrana basal (BM), célula endotelial (EC), prolongamentos dos podócitos (Pd), núcleo do podócito (PN), espaço urinário ou capsular (U).

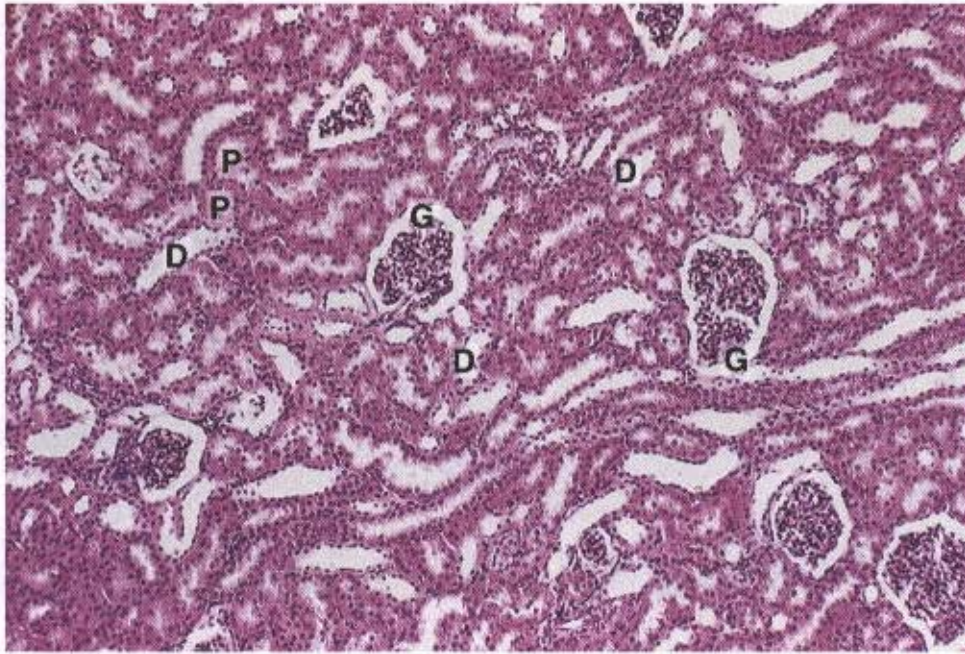



Fig. 19.12 Vista panorâmica da cortical do rim, que é constituída principalmente de túbulos contorcidos proximais (P), túbulos contorcidos distais (D) e glomérulos (G). Coloração pela pararrosanilina-azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

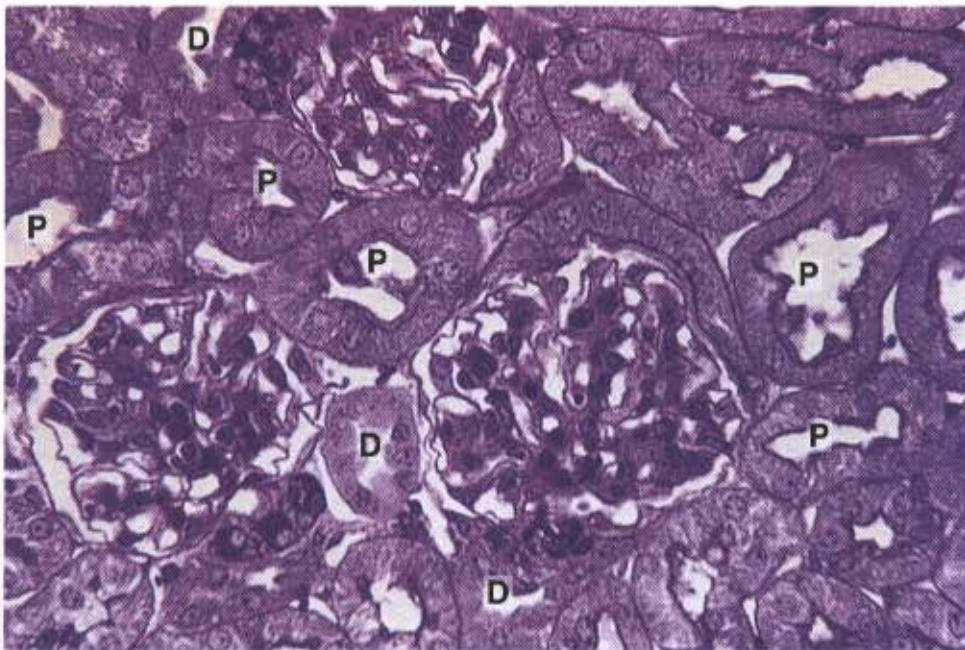



Fig. 19.13 Córtex renal mostrando túbulos contorcidos proximais (P) e distais (D). A fotomicrografia mostra três glomérulos com seus pólos vasculares onde se localizam as células justaglomerulares secretoras de renina. Estas células se coram fortemente pela técnica utilizada. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

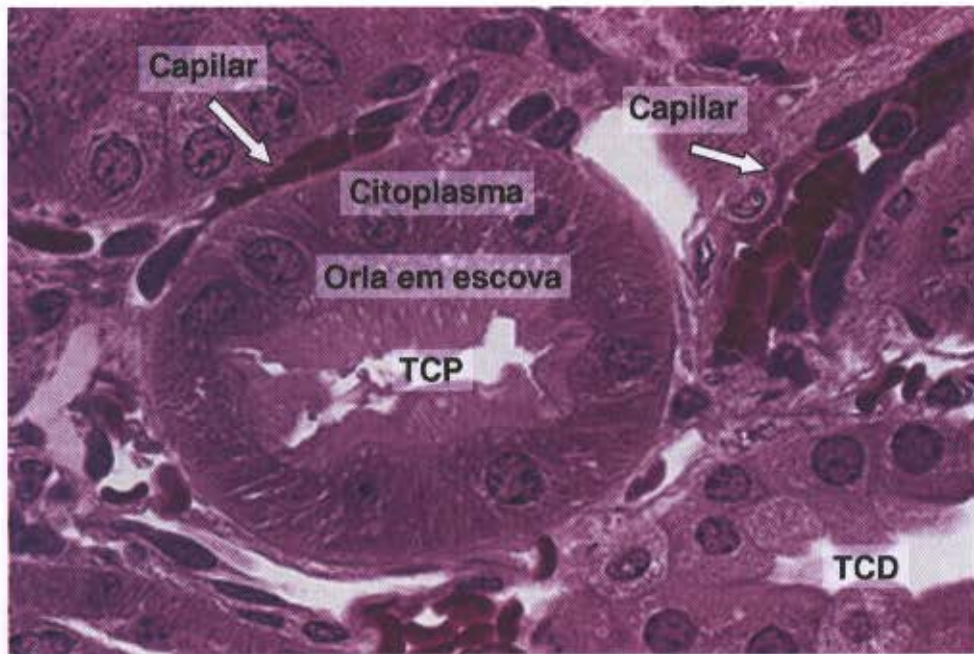



Fig. 19.14 Cortical do rim. Observe o túbulo contorcido proximal (TCP) com suas células cubóides grandes e apresentando orla em escova, formada por numerosos microvilos paralelos. Compare com o túbulo contorcido distal (TCD). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

Túbulo Contorcido Distal

Após curto trajeto na cortical, a parte espessa da alça de Henle torna-se tortuosa e passa a ser chamada de **túbulo contorcido distal**, também revestido por epitélio cúbico simples (Figs. 19.16, 19.17 e 19.19).

Nos cortes histológicos, a distinção entre os túbulos contorcidos distais e os proximais, ambos encontrados na cortical e formados por epitélio cúbico, baseia-se nos seguintes dados: suas células são menores (maior número de núcleos em cada corte transversal), não têm orla estriada e são menos acidófilas (possuem menor quantidade de mi-

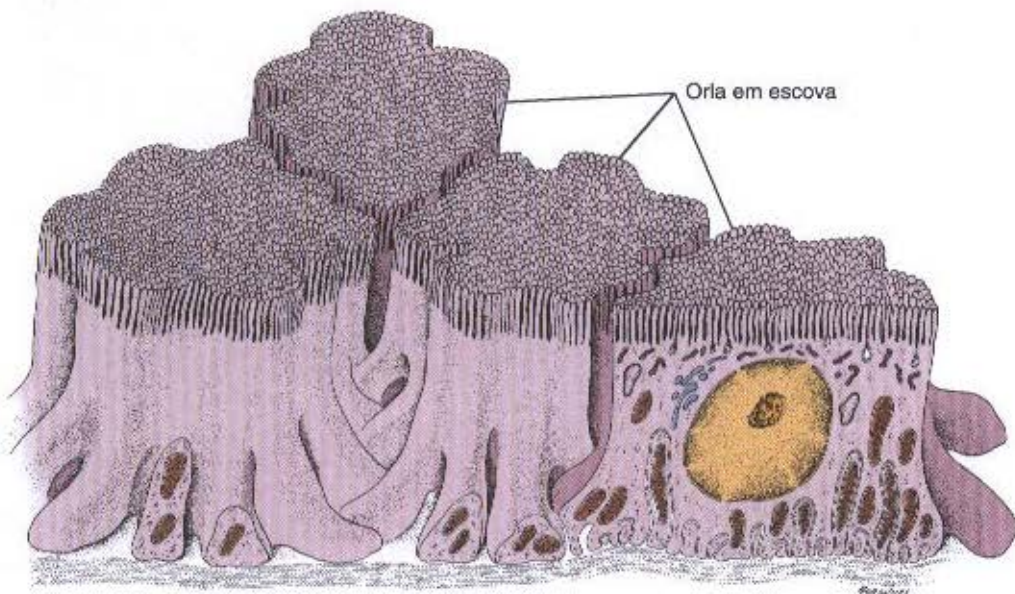



Fig. 19.15 Desenho das relações entre as células da parede dos túbulos contorcidos proximais. Estas células são cubóides e apresentam numerosos microvilos na superfície apical. Suas expansões laterais são de dois tipos. Umas vão do pólo basal ao apical. Outras restringem-se à metade basal da célula, porém penetram mais profundamente nas células vizinhas. Notar a distribuição das mitocôndrias nas expansões celulares. Os espaços entre as células não existem no rim, mas foram colocados no desenho para torná-lo compreensível. (Modificado de uma figura de Bulger R: *Am J Anat* 1965;**116**:237.)

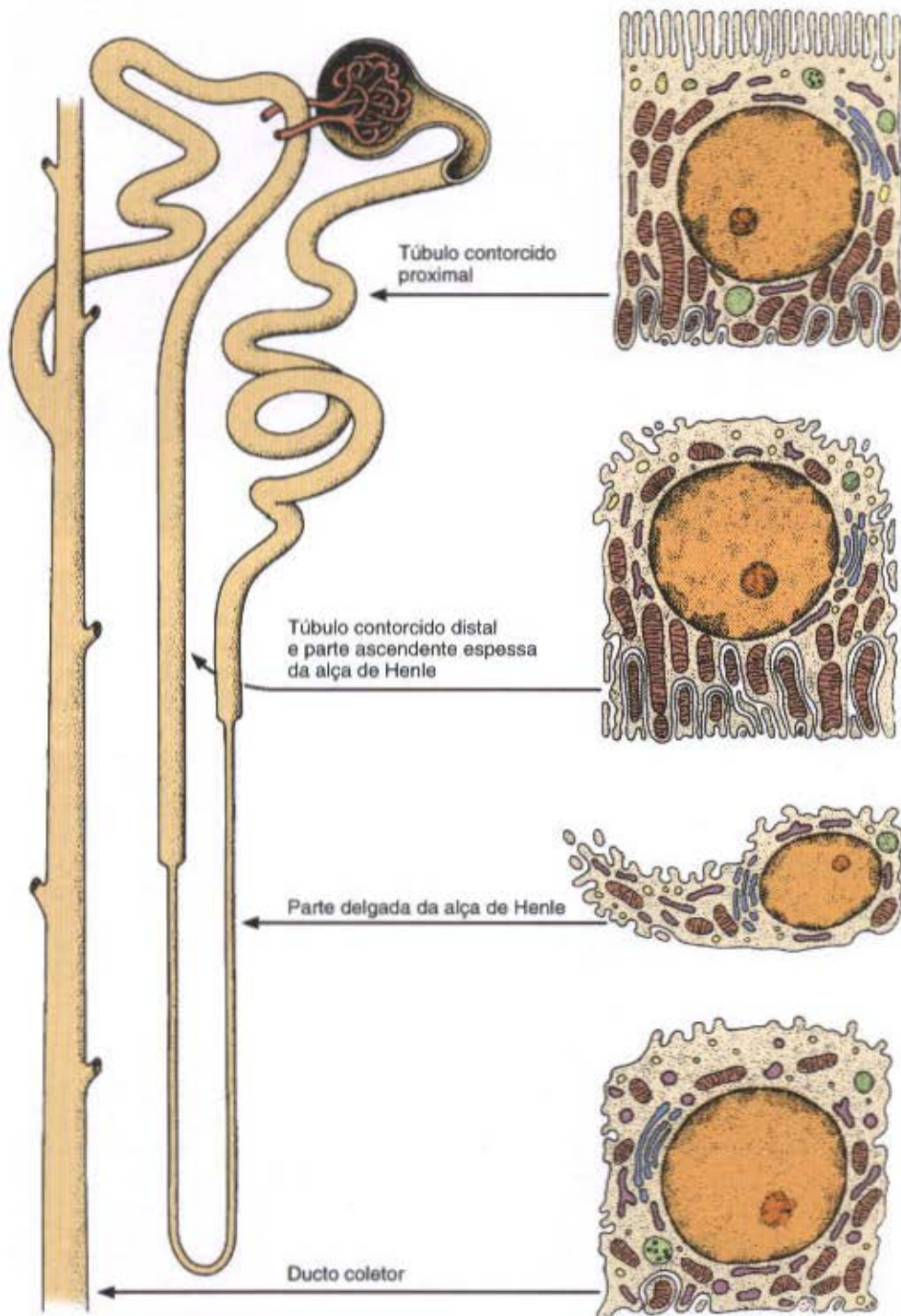



Fig. 19.16 Representação esquemática da ultra-estrutura do néfron. As células da parte espessa da alça de Henle e as do túbulo distal são semelhantes em sua ultra-estrutura, porém têm funções diferentes.

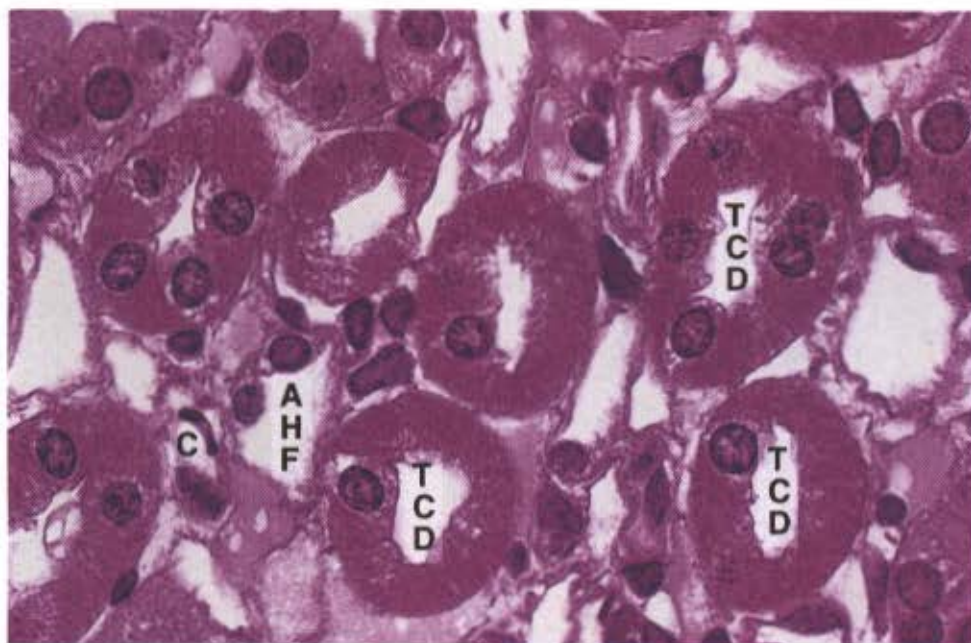



Fig. 19.17 Túbulos contorcidos distais, caracterizados pela ausência de orla em escova. Notar também uma alça de Henle (AHF), parte fina ou delgada, e um capilar sanguíneo (C). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

tocôndrias). As células dos túbulos distais têm invaginações da membrana baso-lateral e acúmulo de mitocôndrias, características indicativas do transporte de íons.

O túbulo contorcido distal encosta-se ao corpúsculo de Malpighi do mesmo néfron e, nesse local, sua parede se modifica. Suas células tornam-se cilíndricas, altas, com núcleos alongados e próximos uns dos outros. A maioria dessas células tem o aparelho de Golgi na região basal. Esse segmento modificado da parede do túbulo distal, que aparece escuro nos cortes corados (devido à proximidade dos núcleos de suas células), chama-se **mácula densa** (Figs. 19.3, 19.20 e 19.21). A mácula densa é sensível ao conteúdo iônico e ao volume de água no fluido tubular, produzindo moléculas sinalizadoras que promovem a liberação da enzima renina na circulação.

Fig. 19.18 Micrografia eletrônica da parte delgada da alça de Henle (H), constituída por células epiteliais pavimentosas. Observe o capilar sanguíneo (C) formado por endotélio fenestrado e contendo hemácias. Observe também o interstício renal (I) com fibrilas colágenas. ×4.000. (Cortesia de J. Rhodin.)

No túbulo contorcido distal existe uma troca iônica, na presença de quantidade suficiente de aldosterona. Há absorção de sódio, e potássio é secretado. Este mecanismo influencia o conteúdo de sais e água no organismo. O túbulo distal também secreta os íons hidrogênio e amônia para a urina. Esta atividade é essencial para o equilíbrio ácido-básico do sangue.

Túbulos e Ductos Coletores

A urina passa dos túbulos contorcidos distais para os **túbulos coletores**, que se unem uns aos outros para formar tubos mais calibrosos, os **ductos coletores**, que se dirigem para as papilas (Fig. 19.1). Tanto os túbulos como os ductos coletores seguem um trajeto retilíneo.

Os túbulos coletores mais delgados são revestidos por epitélio cúbico e têm um diâmetro de aproximadamente 40 μm. À medida que se fundem e se aproximam das papilas, suas células ficam mais altas, até se transformarem em cilíndricas. Ao mesmo tempo, aumenta o diâmetro do tubo. Próximo à extremidade das papilas medulares, os ductos coletores têm diâmetro até de 200 μm.

Em toda a sua extensão, os tubos coletores são formados por células com citoplasma que se cora fracamente pela eosina e cujos limites intercelulares são nítidos (Fig. 19.22). Essas células são claras no microscópio eletrônico e muito pobres em organelas (Fig. 19.23). Os ductos coletores da

Fig. 19.19 Região do rim consistindo principalmente em túbulos contorcidos distais (TCD) e partes delgadas da alça de Henle (asteriscos). Capilares com sangue aparecem em vermelho. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

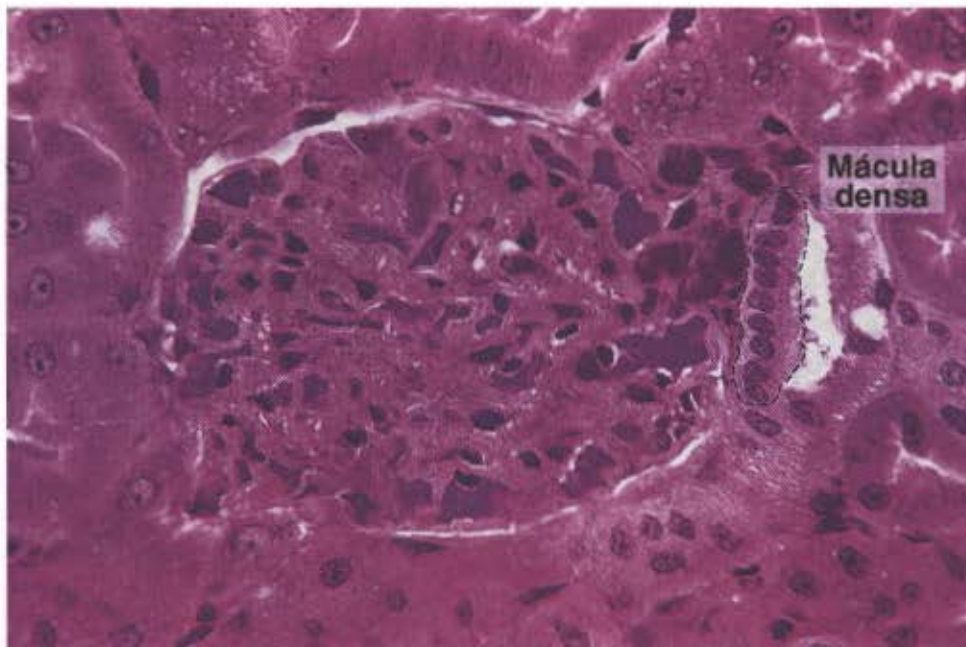



Fig. 19.20 Cortical do rim mostrando um túbulo contorcido distal com uma mácula densa (linha quebrada), formada por células epiteliais mais estreitas, cujos núcleos ficam muito próximos. A mácula densa é sensível ao conteúdo iônico e ao volume de água no fluido tubular, produzindo moléculas sinalizadoras que promovem a liberação da enzima renina na circulação. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

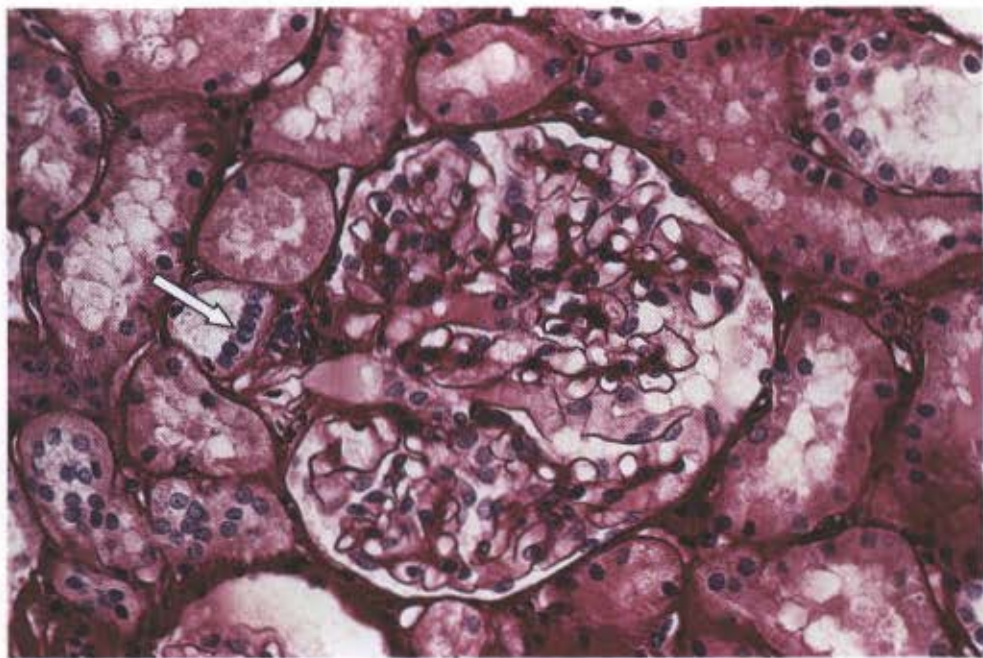



Fig. 19.21 Fotomicrografia da camada cortical do rim. A seta aponta uma mácula densa no pólo vascular de um glomérulo. Picro sirius-hematoxilina. Aumento médio.

medula participam dos mecanismos de concentração da urina (retenção de água).

Aparelho Justaglomerular

Próximo ao corpúsculo de Malpighi, a arteríola aferente (às vezes também a eferente) não tem membrana elástica interna e suas células musculares apresentam-se modificadas. Essas células são chamadas **justaglomerulares** ou células JG (Figs. 19.3, 19.13, 19.24 e 19.25) e têm núcleos esféricos e citoplasma carregado de grânulos de secreção.

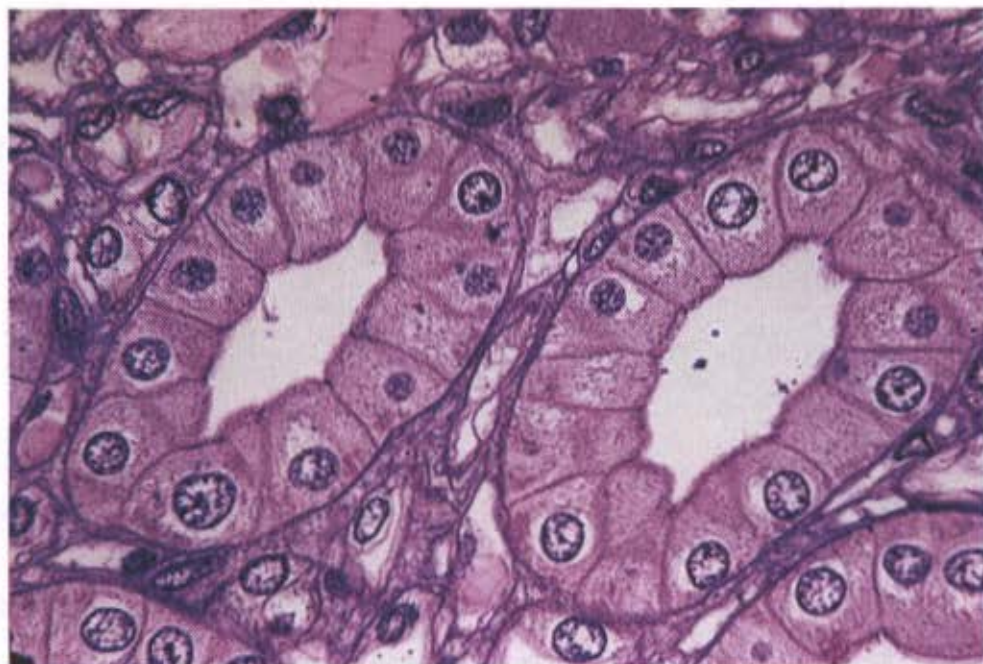



Fig. 19.22 Medular do rim com vários ductos coletores constituídos por células cubóides apoiadas em membrana basal. O interstício da medular do rim é hipertônico e, por isso, sob a ação do hormônio antidiurético da neuro-hipófise, existe neste local absorção de água do filtrado glomerular, o que contribui para o equilíbrio hídrico do organismo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

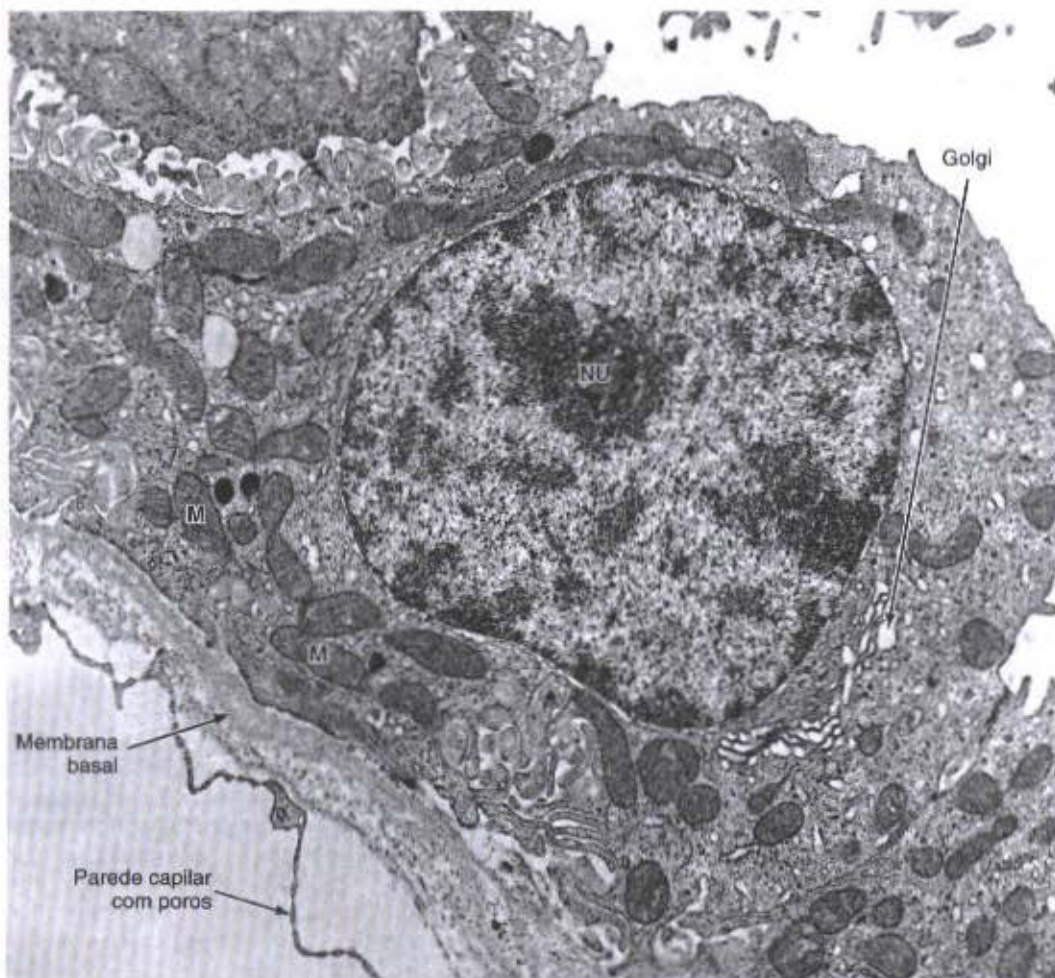
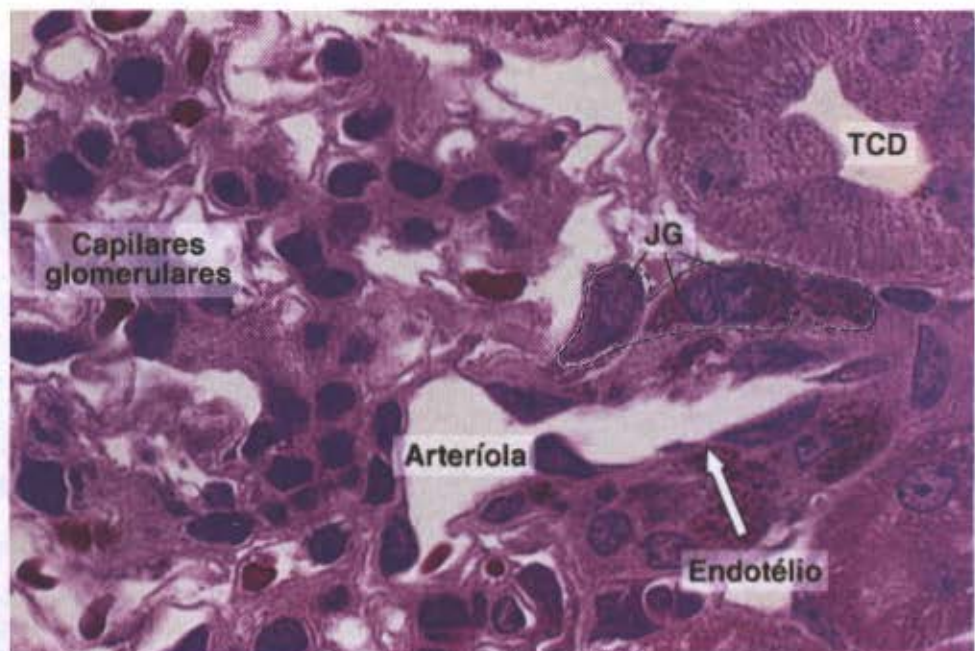



Fig. 19.23 Micrografia eletrônica da parede de um túbulo coletor. M, mitocôndria. NU, nucléolo. ×15.000.

ig. 19.24 Arteríola aferente pene-
ando num glomérulo renal. A pare-
e dessa arteríola possui as células
staglomerulares ou JG (delimitadas
or linha quebrada), produtoras de
enina. No extremo superior direito
ota-se um túbulo contorcido distal
TCD).

secreção desses grânulos participa da regulação da pressão do sangue. A mácula densa do túbulo distal geralmente localiza-se próximo às células justaglomerulares, formando com estas um conjunto conhecido como **aparelho justaglomerular** (Figs. 19.3 e 19.24). Também fazem parte do aparelho justaglomerular células com citoplasma claro, de função pouco conhecida, denominadas **células mesangiais extraglomerulares**.

Ao microscópio eletrônico as células justaglomerulares apresentam características de células secretoras de proteínas, como retículo endoplasmático rugoso abundante e aparelho de Golgi desenvolvido. Os grânulos de secreção medem cerca de 10 a 40 nm e reúnem-se em aglomerados que parecem constituir a forma madura da secreção.

As células justaglomerulares produzem a enzima **renina**. A renina não atua diretamente. Ela aumenta a pressão arterial e a secreção de aldosterona (um hormônio da cortical da glândula adrenal), por intermédio do **angiotensinogênio** (globulina do plasma). Atuando sobre o angiotensinogênio, a renina libera um decapeptídio, **angiotensina I**. Uma enzima do plasma remove dois aminoácidos da angiotensina I, formando a **angiotensina II** (octopeptídio).

Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II são os de aumentar a pressão sanguínea e a secreção de aldosterona pela glândula adrenal. A aldosterona é um hormônio que inibe a excreção do sódio pelos rins. A deficiência em sódio é um estímulo para a liberação da renina, que acelera a secreção de aldosterona, hormônio que inibe a excreção de sódio. Inversamente, o excesso de sódio no sangue deprime a secreção de renina, que inibe a produção de aldosterona, e isto aumenta a excreção de sódio pela urina.

Assim, o aparelho justaglomerular tem um importante papel no controle do balanço hídrico (água é retida ou eliminada, junto com o sódio) e do equilíbrio iônico do meio interno.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em seguida a uma hemorragia extensa (a diminuição do volume de sangue causa uma diminuição na pressão sanguínea), há um aumento na secreção de renina. Produz-se angiotensina II, que eleva a pressão do sangue, pela constricção das arteríolas e pelo estímulo da secreção do hormônio adrenocortical **aldosterona**. A aldosterona atua sobre as células dos túbulos renais, principalmente os túbulos distais, aumentando a absorção de íons sódio e cloreto contidos no filtrado glomerular. O aumento desses íons no sangue expande o volume de plasma sanguíneo, acarretando aumento na pressão do sangue em conseqüência do aumento no volume de sangue contido nos vasos sanguíneos.

A diminuição da pressão sanguínea causada por outros fatores, como desidratação ou depleção de sódio, também ativa o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, que contribui para elevar a pressão do sangue.

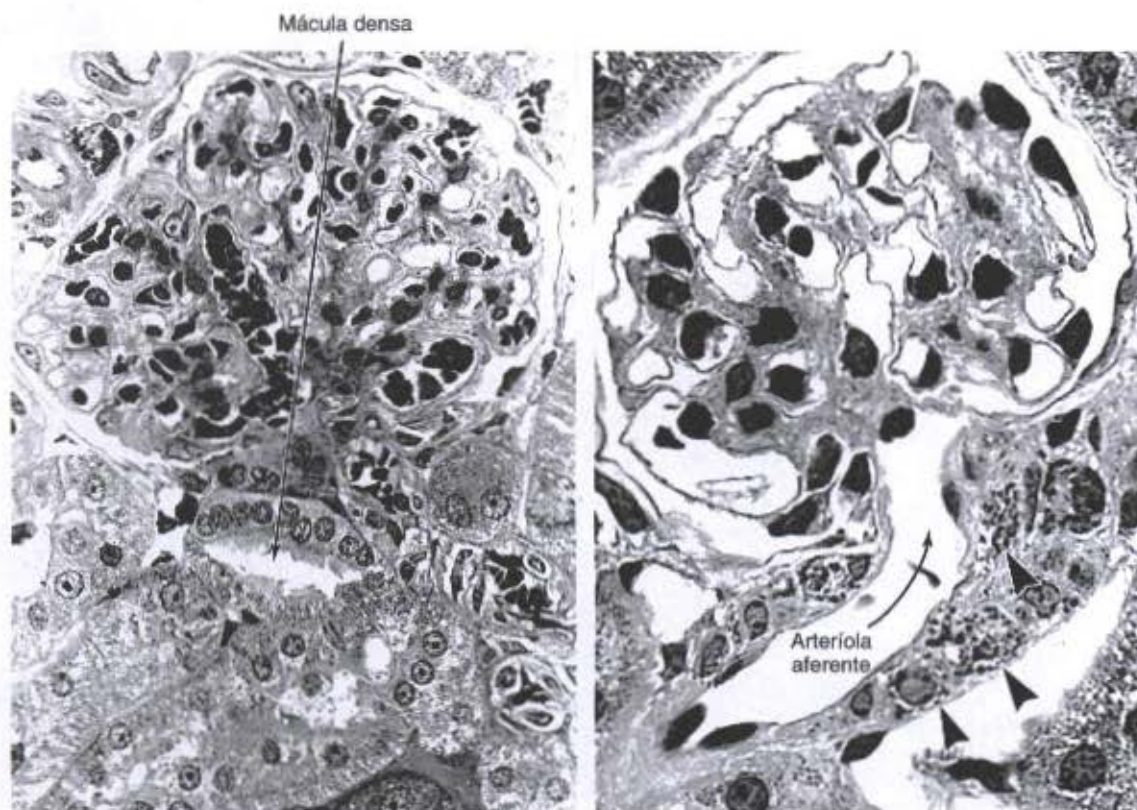



Fig. 19.25 Fotomicrografia de dois glomérulos renais. **À esquerda**: mácula densa, cuja parede mostra a característica de núcleos celulares próximos, porque neste local as células do túbulo distal são mais estreitas. **À direita**: parte de um aparelho justaglomerular, mostrando a parede da arteríola aferente, cujas células têm grânulos de secreção (cabeças de seta) contendo renina.

Circulação Sanguínea

Cada rim recebe sangue por uma artéria renal, que, antes de penetrar no órgão, divide-se geralmente em dois ramos. Um ramo vai irrigar a parte anterior (ventral) e o outro a parte posterior (dorsal) do rim. Ainda no hilo, esses ramos dão origem às **artérias interlobares** que seguem entre as pirâmides renais (Fig. 19.26). Na altura da junção córtico-medular (base das pirâmides), as artérias interlobares formam as **arciformes**, que seguem um trajeto paralelo à cápsula do órgão, percorrendo o limite entre medular e cortical (Fig. 19.26). Das arciformes partem as **artérias interlobulares**, de curso perpendicular à cápsula do rim. As artérias interlobulares situam-se entre os raios medulares que, com a cortical adjacente, formam os lóbulos do rim (Fig. 19.26). Das artérias interlobulares originam-se as **arteríolas aferentes** dos glomérulos que levam sangue para os capilares glomerulares. Destes capilares, o sangue passa para as **arteríolas** eferentes, que se ramificam novamente para formar a **rede capilar** peritubular, responsável pela nutrição e oxigenação da cortical, e pela remoção dos refugos do metabolismo. As arteríolas eferentes dos glomérulos situados próximos da medular (glomérulos justamedulares) formam também vasos longos e retilíneos que se dirigem no sentido da medular, onde se dobram e retornam para a cortical. Essas alças capilares constituem os **vasos retos**. O endotélio do ramo descendente é do tipo contínuo, porém as células do ramo ascendente são fenestradas. O sangue dos vasos retos, já filtrado pelos glomérulos, fornece nutrientes e oxigênio à medular do rim. Devido à sua disposição em alça, os vasos retos não alteram o gradiente de hipertonicidade da medular.

Os capilares da parte superficial da cortical reúnem-se para formar as **veias estreladas**, chamadas assim por causa do seu aspecto quando vistas na superfície do rim. As veias estreladas se unem às **interlobulares** e estas vão formar as **veias arciformes**, que dão origem às **veias interlobares**.

As veias interlobares convergem para formar a veia renal, pela qual o sangue sai do rim.

Raio medular
Veia estrelada
Arteríolas eferentes
Lóbulo renal
Cápsula
Arteríola aferente
Artéria interlobular
Raio medular
Veia interlobular (porção distal removida)
Artéria e veia arciformes
Artéria interlobar
Veia interlobar
Pirâmide renal
Vasos retos

Fig. 19.26 Circulação sanguínea renal. Os vasos arciformes correm no limite entre a cortical e a medular.

Interstício Renal

O espaço entre os néfrons e vasos sangüíneos e linfáticos se chama **interstício renal**. O interstício é muito escasso na cortical, porém aumenta na medular. O interstício contém pequena quantidade de tecido conjuntivo, com fibroblastos, algumas fibras colágenas e, principalmente na medula, uma substância fundamental muito hidratada e rica em proteoglicanos. No interstício da medula existem células secretoras chamadas **células intersticiais**, que contêm gotículas lipídicas no citoplasma e participam da produção de prostaglandinas e prostaciclinas. As células do interstício da cortical renal produzem 85% da **eritropoetina** do organismo, um hormônio glicoprotéico que estimula a produção de eritrócitos pelas células da medula óssea. O fígado sintetiza os restantes 15% da eritropoetina necessária para o bom funcionamento do eritron. A lesão dos rins pode levar a uma profunda anemia, devida à deficiência de eritropoetina, pois o fígado não tem capacidade de suprir sozinho as necessidades do organismo.

BEXIGA E VIAS URINÁRIAS

A bexiga e as vias urinárias armazenam por algum tempo e conduzem para o exterior a urina formada pelos rins. Os cálices, a pélvis, o ureter e a bexiga têm a mesma estrutura básica, embora a parede se torne gradualmente mais espessa no sentido da bexiga.

A mucosa é formada por um epitélio de transição (Fig. 19.27 A e B) e por uma lâmina própria de tecido conjuntivo que varia do frouxo ao denso.

As células mais superficiais do epitélio de transição são responsáveis pela barreira osmótica entre a urina e os fluidos teciduais. Nestas células, a membrana plasmática em contacto com a urina é especializada, apresentando placas espessas separadas por faixas de membrana mais delgada. Quando a bexiga se esvazia, a membrana se dobra nas regiões delgadas e as placas espessas se invaginam e se enrolam, formando vesículas fusiformes, que permanecem próximo à superfície celular. Ao se encher novamente, sua parede se distende e tem lugar um processo inverso, com transformação das vesículas citoplasmáticas fusiformes em placas que se inserem na membrana, aumentando a superfície das células. Esta membrana plasmática especial é sintetizada no aparelho de Golgi e tem uma composição química peculiar: os cerebrosídeos constituem o principal componente da fração dos lipídios polares.

A túnica muscular é formada por uma camada longitudinal interna e uma circular externa. A partir da porção inferior do ureter aparece uma camada longitudinal externa. Essas camadas musculares são mal definidas. Na parte proximal da uretra, a musculatura de bexiga forma o esfíncter interno da mesma.

O ureter atravessa obliquamente a parede da bexiga, de modo que se forma uma válvula que impede o refluxo de urina. A parte do ureter colocada na parede da bexiga mos-

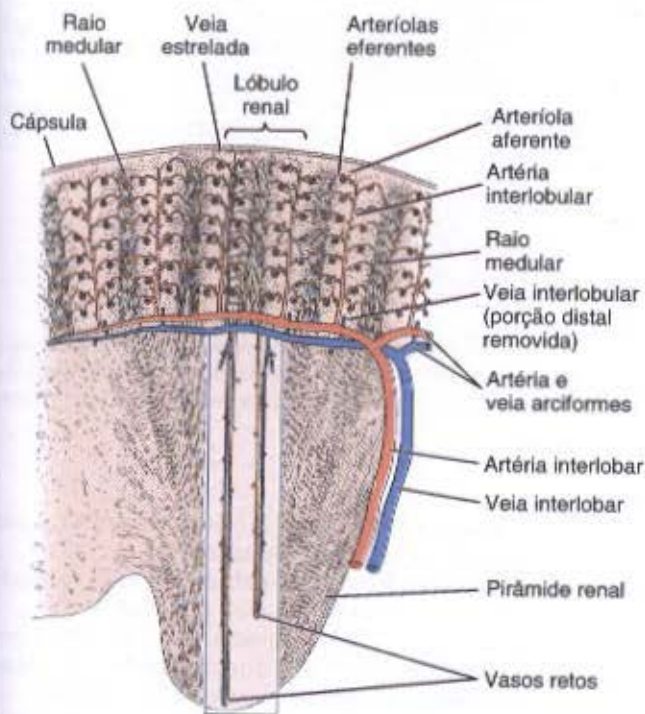
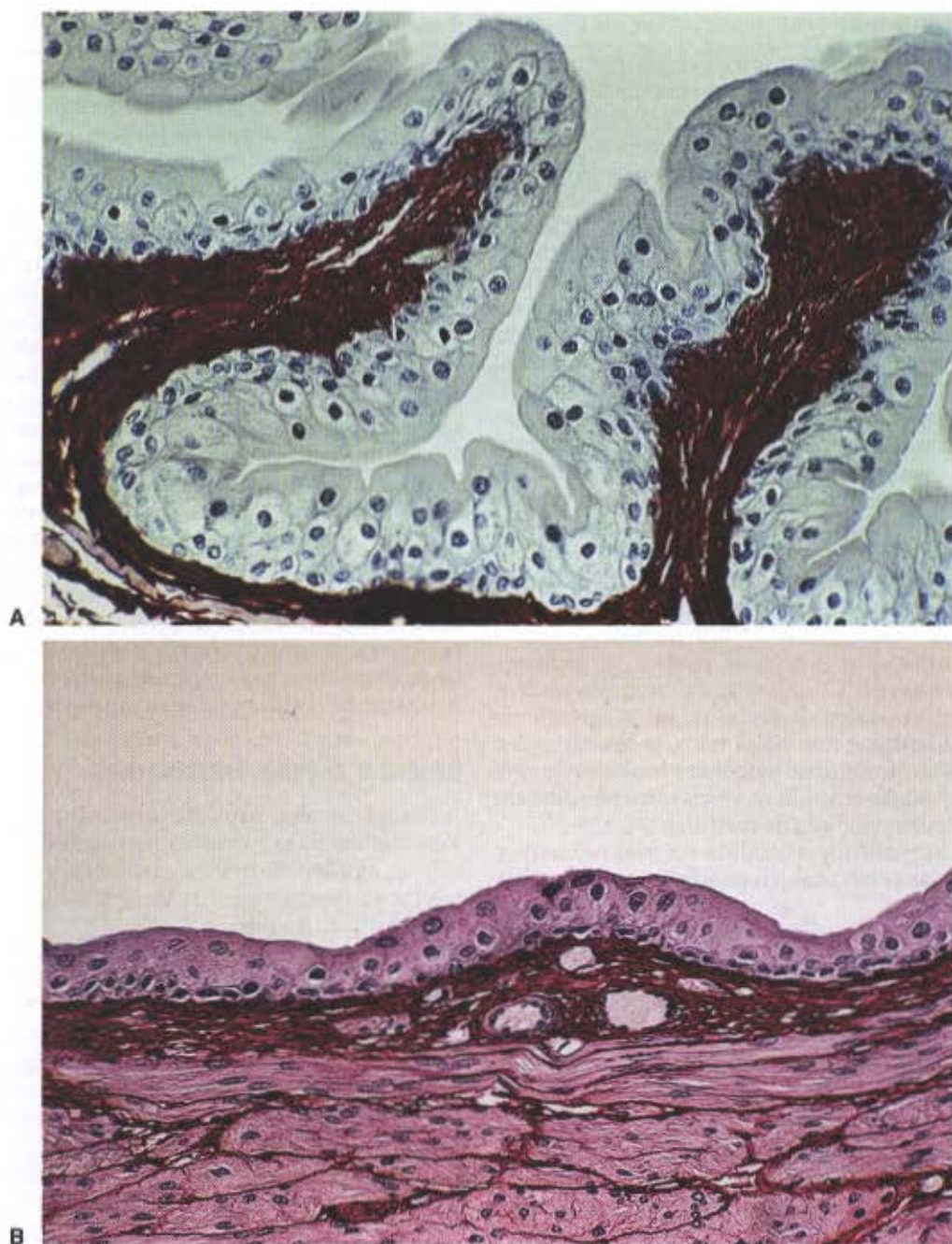



Fig. 19.27 Compare a estrutura do epitélio de transição quando a bexiga urinária está vazia (**A**) e quando está cheia (**B**). Na bexiga cheia de urina, as células deslizam umas sobre as outras, tornando o epitélio mais delgado, à medida que aumenta a capacidade da bexiga. Em **B** notam-se feixes de fibras musculares lisas separadas por tecido conjuntivo com feixes de fibras colágenas. Picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

tra apenas músculo longitudinal, cuja contração abre a válvula e facilita a passagem de urina do ureter para a bexiga.

As vias urinárias são envolvidas externamente por uma membrana adventícia, exceto a parte superior da bexiga, que é coberta por membrana serosa (peritônio).

Uretra

É um tubo que leva a urina da bexiga para o exterior, no ato da micção. No sexo masculino, a uretra dá passagem ao esperma durante a ejaculação. No sexo feminino, é um órgão exclusivamente do aparelho urinário.

A **uretra masculina** é formada pelas porções: 1. prostática, 2. membranosa e 3. cavernosa ou peniana.

A prostática (ver Cap. 21) situa-se muito próximo à bexiga e no interior da próstata. Os ductos que transportam a secreção da próstata abrem-se na uretra prostática.

Na parte dorsal da uretra prostática há uma elevação que faz saliência para o interior da uretra, o ***verumontanum***. No ápice do *verumontanum* abre-se um tubo cego, sem

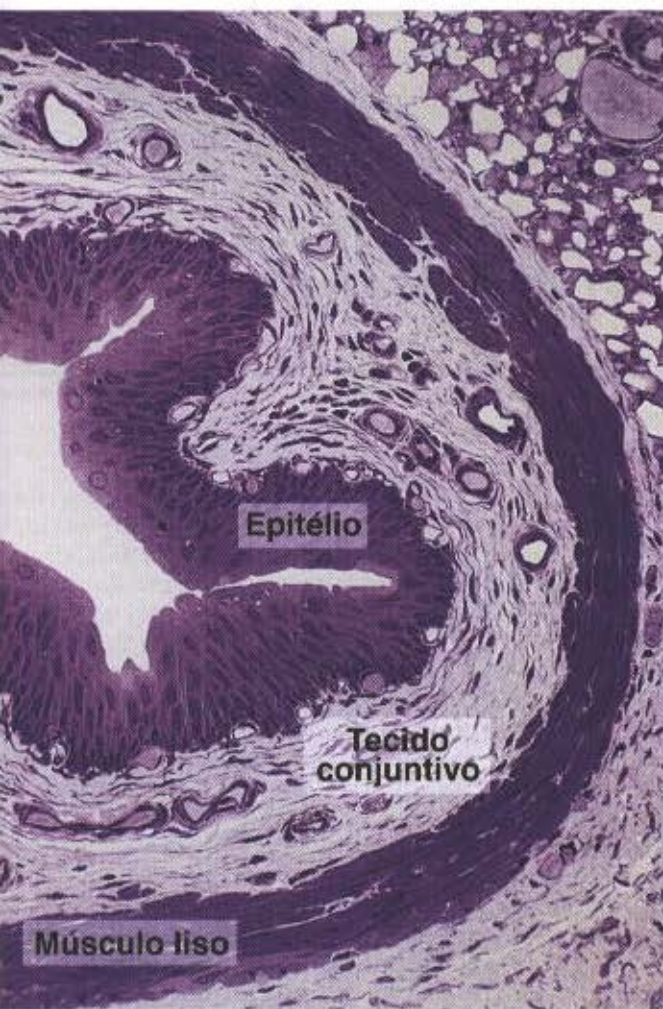



Fig. 19.28 Fotomicrografia mostrando os principais componentes do ureter: camada interna de epitélio de transição, camada de tecido conjuntivo muito vascularizado, camada de músculo liso e camada externa de tecido conjuntivo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

função conhecida: o **utrículo prostático**. Nos lados do *verumontanum* abrem-se os dois **ductos ejaculadores**, pelos quais passa o esperma. A uretra prostática é revestida por epitélio de transição.

A uretra membranosa tem apenas 1 cm de extensão e é revestida por epitélio pseudo-estratificado colunar. Nessa parte da uretra existe um esfíncter de músculo estriado: o **esfíncter externo da uretra**.

A uretra cavernosa localiza-se no corpo cavernoso do pênis. Próximo à sua extremidade externa, a luz da uretra cavernosa dilata-se, formando a **fossa navicular**. O epitélio da uretra cavernosa é pseudo-estratificado colunar, com áreas de epitélio estratificado pavimentoso.

As **glândulas de Littré** são do tipo mucoso e encontram-se em toda a extensão da uretra, porém predominam na uretra peniana.

Algumas dessas glândulas têm suas porções secretoras diretamente ligadas ao epitélio de revestimento da uretra, enquanto outras possuem ductos excretores.

A **uretra feminina** é um tubo de 4 a 5 cm de comprimento, revestido por epitélio plano estratificado, com áreas de epitélio pseudo-estratificado colunar. Próximo à sua abertura no exterior, a uretra feminina possui um esfíncter de músculo estriado, o **esfíncter externo da uretra**.

BIBLIOGRAFIA

Barger AC, Herd JA: The renal circulation. *N Engl J Med* 1971;**284**:482.

Bulger RE, Dobyan DC: Recent advances in renal morphology. *Annu Rev Physiol* 1982;**44**:147.

Farquhar MG: The glomerular basement membrane: A selective macromolecular filter. In: *Cell Biology of Extracellular Matrix*. Hay E (editor), 1981. Plenum Press.

Friis UG: Exocytosis and endocytosis in juxtaglomerular cells. *Acta Physiol Scand* 2001:**168**;95.

Ganong WF: Formation and excretion of urine. In: *Review of Medical Physiology*, 21th ed, 2001. McGraw-Hill.

Hicks RM: The mammalian urinary bladder: An accommodating organ. *Biol Rev* 1975;**50**:215.

Maunsbach AB, Olsen TS, Christensen EI (editors): *Functional Ultrastructure of the Kidney*, 1981. Academic Press.

Staehelin LA et al: Luminal plasma membrane of the urinary bladder. 1. Threedimensional reconstruction from freeze-etch images. *J Cell Biol* 1972;**53**:73.

20

Glândulas Endócrinas

HORMÔNIOS

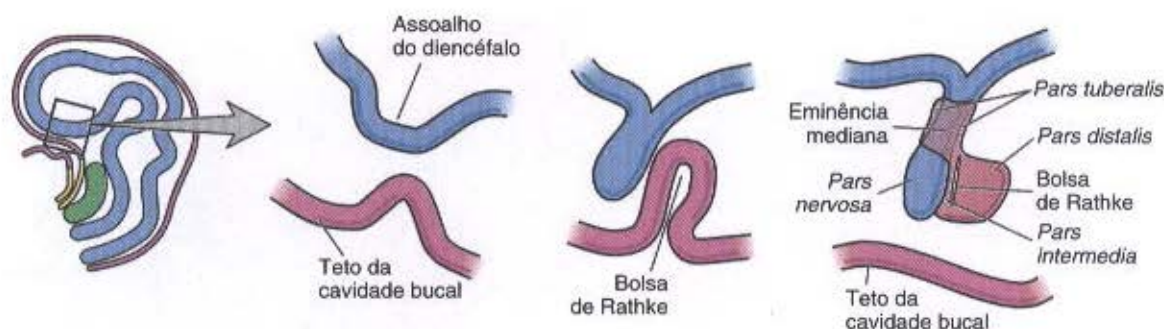
Hormônios são moléculas que funcionam no organismo como sinais químicos. Eles são liberados por células especializadas chamadas células endócrinas, porque elas secretam "para dentro", ao contrário das células de glândulas exócrinas, cuja secreção é levada a uma cavidade ou à superfície do corpo. Células endócrinas comumente se unem formando glândulas endócrinas, onde elas se organizam geralmente sob forma de cordões celulares. Uma exceção notável é a glândula tireóide, cujas células são organizadas como pequenas esferas, chamadas folículos. Além das glândulas endócrinas, há muitas células endócrinas isoladas, como as células endócrinas encontradas no trato digestivo. As células endócrinas estão sempre muito próximas de capilares sanguíneos, que recebem os hormônios secretados e os distribuem pelo organismo diluídos no plasma. Muitos hormônios, portanto, agem distantes do seu local de secreção. Há, no entanto, células endócrinas que produzem hormônios que agem a uma distância curta, um tipo de controle chamado **parácrino.** Estes hormônios podem chegar ao seu local de ação por meio de curtos trechos de vasos sanguíneos. Um bom exemplo de controle parácrino é o da gastrina, liberada pelas células G localizadas principalmente no piloro. A gastrina alcança as glândulas fúndicas do estômago por vasos sanguíneos, estimulando a produção de ácido clorídrico. Outro modo de controle é o **justácrino,** no qual uma molécula é libertada na matriz extracelular, difunde-se por esta matriz e atua em células situadas a uma distância muito curta de onde foram liberadas. A inibição de secreção de insulina em ilhotas de Langerhans por somatostatina produzida por células da mesma ilhota é um exemplo de controle justácrino. No controle chamado de **autócrino,** as células podem produzir moléculas que agem nelas próprias ou em células do mesmo tipo. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) produzido por vários tipos celulares pode agir nas mesmas células que o produziram.

Os tecidos e órgãos nos quais os hormônios atuam são chamados tecidos-alvo ou órgãos-alvo. Estes reagem aos hormônios porque as suas células têm receptores que reconhecem especificamente determinados hormônios e só a eles respondem. Por causa disso os hormônios podem circular no sangue sem influenciar indiscriminadamente todas as células do corpo. Outra vantagem da existência de receptores é a capacidade de resposta das células-alvo aos respectivos hormônios mesmo se estes estiverem presentes no sangue em concentrações muito pequenas, o que normalmente acontece. As próprias células endócrinas também podem ser células-alvo de outras glândulas endócrinas. Deste modo, o organismo pode controlar a secreção de hormônios por um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) e manter níveis hormonais plasmáticos adequados dentro de limites muito precisos.

HIPÓFISE

A **hipófise** ou **pituitária** é um pequeno órgão pesando cerca de 0,5 g no adulto e cujas dimensões são cerca de 10 × 13 × 6 mm. Localiza-se em uma cavidade do osso esfenóide — a ***sella turcica*** — que é um importante ponto de referência radiológico. A hipófise se liga ao hipotálamo situado na base do cérebro, por um pedículo que é a ligação entre a hipófise e o sistema nervoso central.

Ela tem origem embriológica dupla: nervosa e ectodérmica; a porção de origem nervosa se desenvolve pelo crescimento do assoalho do diencéfalo em direção caudal sem perder o contato com o encéfalo, de modo a formar um pedículo. A porção ectodérmica da hipófise se desenvolve a partir de um trecho do ectoderma do teto da boca primitiva que cresce em direção cranial formando a **bolsa de Rathke**; posteriormente, uma constrição na base desta bolsa separa-a da cavidade bucal. Ao mesmo tempo a parede anterior se espessa, diminuindo o tamanho da cavidade da bolsa de Rathke, que fica reduzida a uma pequena fissura (Fig. 20.1).

Devido à sua origem embriológica, a hipófise consiste na realidade em duas glândulas: a **neuro-hipófise** e a **adeno-hipófise**, unidas anatomicamente, porém exibindo funções diferentes. A **neuro-hipófise**, a porção de origem

ig. 20.1 Desenvolvimento embrionário da adeno-hipófise e da neuro-hipófise a partir do ectoderma do teto da cavidade oral e do ssoalho do diencéfalo.

ervosa, consta de uma porção volumosa, a ***pars nervosa***, do seu pedículo, o **infundíbulo**, que se continua com o **ipotálamo** (Figs. 20.1 e 20.2).

A porção originada do ectoderma é denominada **adeno-ipófise** e está subdividida em três porções (Figs. 20.1 e 0.2). A primeira e mais volumosa é a ***pars distalis*** ou **lobo nterior**; a segunda é a porção cranial que envolve o infundíbulo, denominada ***pars tuberalis***; a terceira, denominada de ***pars intermedia***, é uma região intermediária entre a neuro-hipófise e a *pars distalis*, separada desta última pela fissura restante da cavidade da bolsa de Rathke. Ao conjunto de *pars nervosa* e *pars intermedia* também se dá o nome de **lobo posterior** da hipófise.

A glândula é revestida por uma **cápsula** de tecido conjuntivo, contínua com a rede de fibras reticulares que suporta as células do órgão.

ig. 20.2 O sistema hipotálamo-hipofisário com sua vascularização e locais de produção, armazenamento e liberação de hormônios.

Suprimento Sanguíneo

Para entender bem o funcionamento da hipófise, é importante estudar inicialmente o seu suprimento sanguíneo. Este é feito por dois grupos de artérias originadas da artéria carótida interna: as **artérias hipofisárias superiores**, direita e esquerda, irrigam a eminência mediana e o infundíbulo; as **artérias hipofisárias inferiores**, direita e esquerda, irrigam principalmente a neuro-hipófise, mas enviam alguns ramos para o pedículo da hipófise. No infundíbulo as artérias hipofisárias superiores formam um **plexo capilar primário** (Fig. 20.3), cujas células endoteliais são fenestradas. Os capilares do plexo primário se reúnem para formar vênulas e veias que atravessam o pedículo da hipófise e se ramificam na adeno-hipófise, formando um extenso **plexo capilar secundário** (Fig. 20.3). Há, portanto, um **sistema porta hipofisário**, de grande importância para a regulação das funções da adeno-hipófise, pois através dele neuro-hormônios produzidos no hipotálamo podem ser levados diretamente à adeno-hipófise, controlando a função de suas células. O sangue venoso sai da hipófise por diversas veias que desembocam nos seios cavernosos.

O Sistema Hipotálamo-hipofisário

Devido à sua origem embriológica, a hipófise mantém com o hipotálamo importantes relações anatômicas e funcionais.

Sabe-se que há no sistema hipotálamo-hipofisário pelo menos três locais em que são produzidos três grupos de hormônios:

1) O primeiro grupo é constituído por peptídios produzidos por agregados (núcleos) de neurônios secretores situados no hipotálamo: os núcleos supra-ópticos e paraventriculares. Os hormônios produzidos por esses neurônios são transportados ao longo dos seus axônios e acumulados nas terminações destes axônios, situadas na neuro-hipófise (Fig. 20.2).

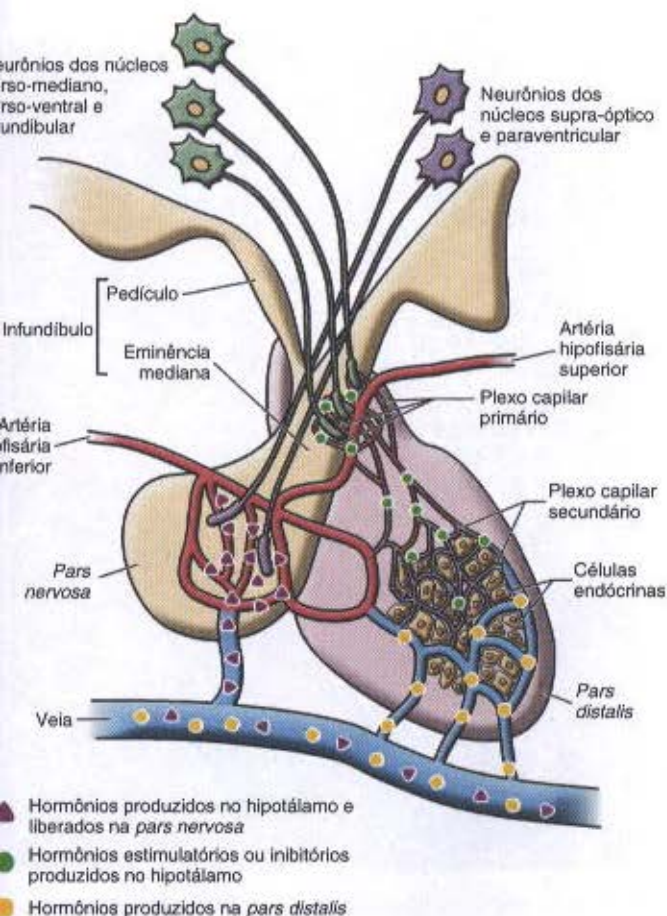
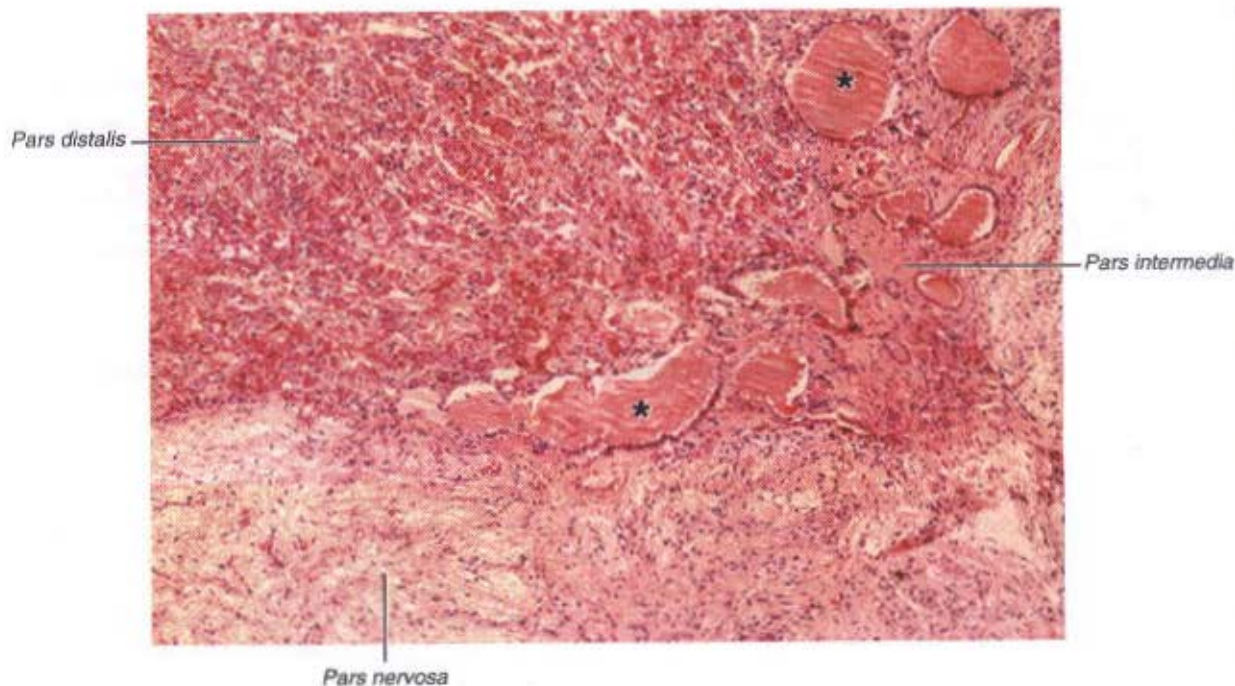



Fig. 20.3 Corte de hipófise mostrando a *pars nervosa*, a *pars intermedia* e a *pars distalis*. Os asteriscos indicam folículos da *pars intermedia*. Pequeno aumento. HE. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

2) O segundo grupo de hormônios (peptídios) é produzido por neurônios secretores dos núcleos dorso-mediano, dorso-ventral e infundibular do hipotálamo. Estes hormônios são levados ao longo dos axônios até suas terminações na eminência mediana, onde são armazenados. Após sua liberação os hormônios entram nos capilares que formam a rede vascular da eminência mediana e são transportados para a adeno-hipófise pelo primeiro trecho do sistema porta hipofisário (Fig. 20.2).

3) O terceiro grupo de hormônios é constituído de proteínas e glicoproteínas produzidas por células da *pars distalis* e que entram na rede de capilares do segundo trecho do sistema porta hipofisário, a partir de onde são distribuídos pela circulação sanguínea (Fig. 20.2).

ADENO-HIPÓFISE

Pars Distalis

O componente principal da *pars distalis* são cordões de células epiteliais entremeadas por capilares sanguíneos (Figs. 20.3 e 20.4). Os hormônios produzidos por estas células são armazenados em grânulos de secreção (Figs. 20.5 e 20.6). Os poucos fibroblastos presentes secretam fibras reticulares que sustentam os cordões das células produtoras de hormônios. A *pars distalis* corresponde a 75% da massa da hipófise. Colorações rotineiras permitem o reconhecimento de três tipos celulares na *pars distalis*: as células **cromófobas** e dois tipos de células **cromófilas** chamadas de **acidófilas** e **basófilas**, de acordo com sua afinidade por corantes ácidos ou básicos (Fig. 20.6). Há subtipos de acidófilas e basófilas que recebem nomes relacionados aos hormônios que produzem (Tabela 20.1). As cromófobas se coram fracamente e, quando analisadas por microscopia eletrô-

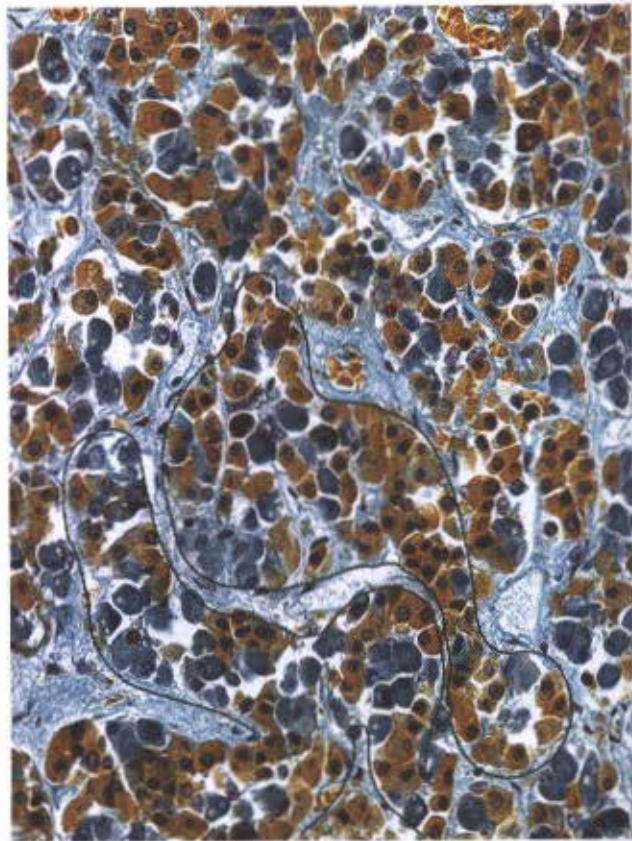



Fig. 20.4 Na *pars distalis* as células endócrinas são organizadas em cordões. Dois desses cordões estão assinalados. As células acidófilas estão coradas em amarelo e as basófilas em azul. Pequeno aumento. Tricrômico de Mallory. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

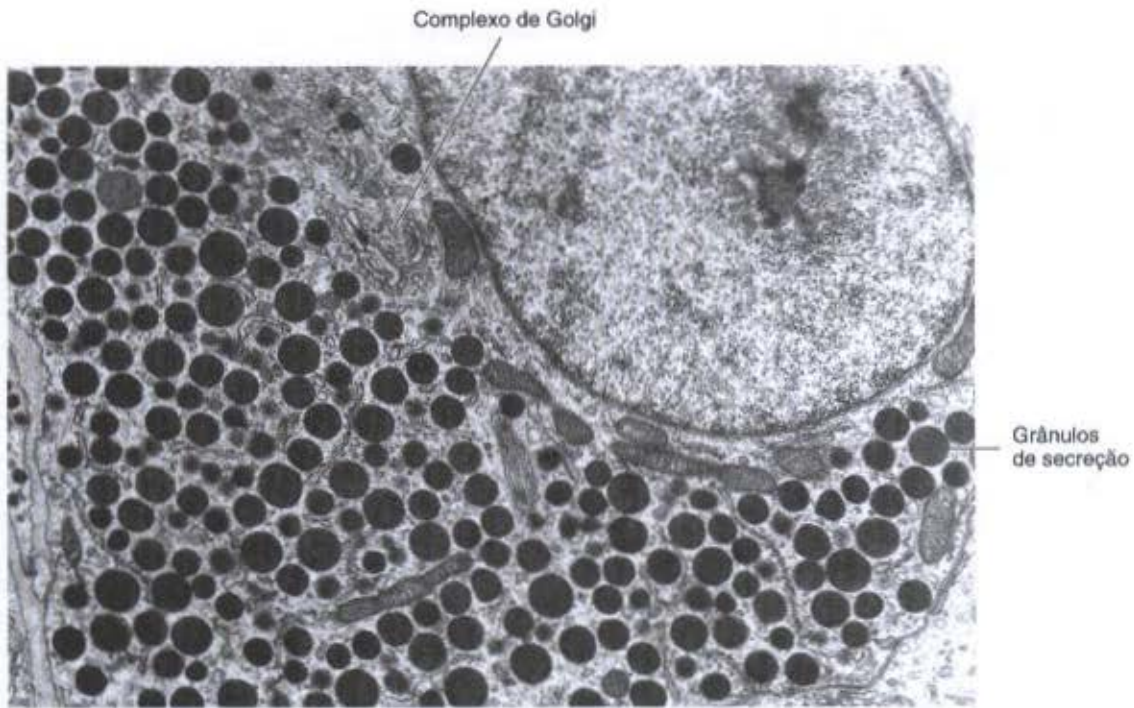



Fig. 20.5 Micrografia eletrônica de uma célula somatotrófica (célula que secreta hormônio de crescimento) da *pars distalis* de um gato. Observe os numerosos grânulos de secreção, longas mitocôndrias, cisternas de retículo endoplasmático granuloso e complexo de Golgi. Médio aumento.

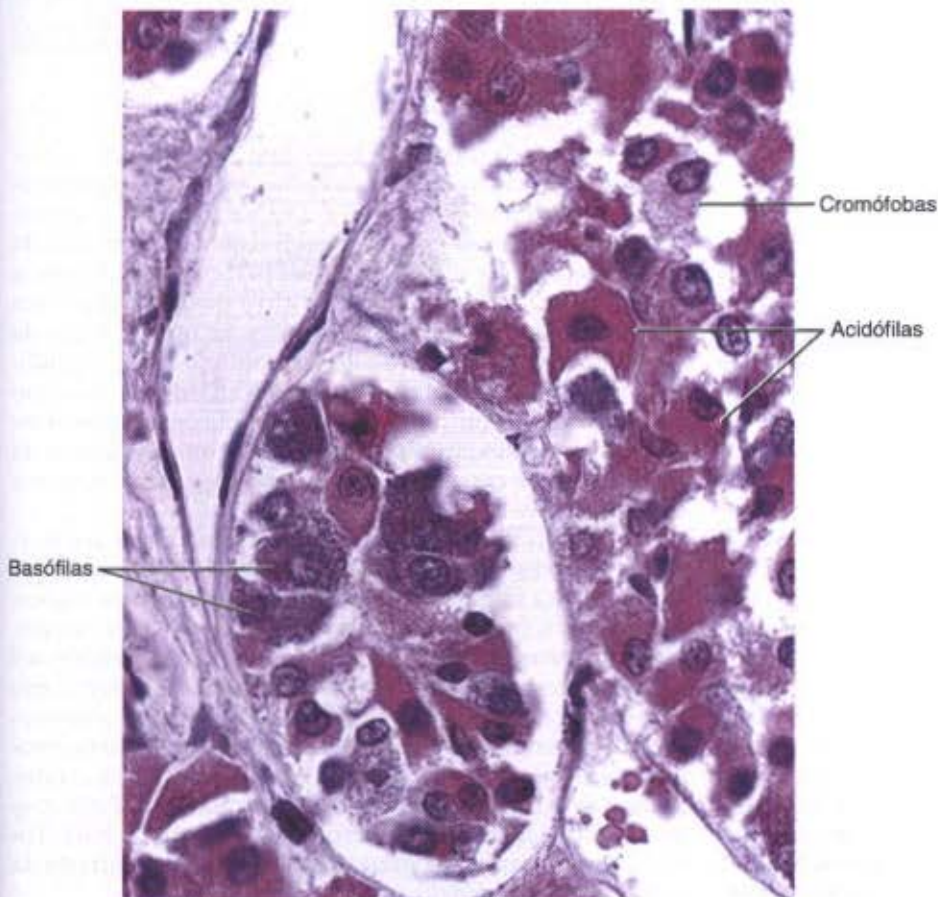



Fig. 20.6 Alguns corantes auxiliam o reconhecimento dos tipos de células da *pars distalis*: cromófilas (acidófilas e basófilas) e cromófobas. Grande aumento. Tricrômico de Gomori. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

Tabela 20.1 Células secretoras da *pars distalis* da hipófise

Tipo Celular	Afinidade por Corantes	Hormônio Produzido	Principal Atividade Fisiológica	Aspecto dos Grânulos de Secreção em Humanos	Hormônios Liberadores Hipotalâmicos	Hormônios Inibidores Hipotalâmicos
Célula somatotrópica	Acidófila	Somatotropina (hormônio de crescimento)	Age no crescimento de ossos longos via somatomedinas sintetizadas no fígado	Numerosos, arredondados ou ovalados; 300-400 nm de diâmetro	SRH (*somatropin releasing hormone*)	Somatostatin
Célula mamotrópica	Acidófila	Prolactina	Promove secreção de leite	Aumentam de tamanho durante a gestação e a lactação (de 200 a 600 nm de diâmetro)	PRH (*prolactin releasing hormone*)	PIH (*prolactin inhibiting hormone*)
Célula gonadotrópica	Basófila	Hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)	FSH promove crescimento de folículos ovarianos e secreção de estrógeno nas mulheres e estimula espermatogênese nos homens. LH promove ovulação e secreção de progesterona nas mulheres e estímulo às células de Leydig e secreção de andrógenos nos homens	250 a 400 nm de diâmetro	GnRH (*gonadotropin releasing hormone*). Talvez existam dois hormônios, FRH (*follicle releasing*) e LRH (*lutein releasing*)	
Célula tireotrópica	Basófila	Tireotropina (TSH)	Estimula síntese e secreção de hormônio tireoidiano	Pequenos, 120 a 200 nm de diâmetro	TRH (*thyrotropin releasing hormone*)	
Célula corticotrópica	Basófila	Corticotropina (ACTH)	Estimula secreção de hormônios do córtex adrenal	Grandes, 400 a 550 nm de diâmetro	CRH (*corticotropin releasing hormone*)	

nica, mostram-se constituídas por duas populações de células. Uma delas tem poucos grânulos de secreção e a outra não tem nenhum. O grupo sem grânulos de secreção é provavelmente formado de células indiferenciadas e células foliculares. Os longos e ramificados prolongamentos das células foliculares formam uma rede que apóia as outras células. Com a exceção das células gonadotrópicas, que produzem dois hormônios, cada uma das outras células produz somente um único hormônio. Muitos corantes foram usados em tentativas de distinguir os cinco tipos de hormônio secretados pelas células da *pars distalis*, mas com pouco sucesso. Imunocitoquímica e microscopia eletrônica são atualmente as únicas técnicas seguras para distinguir esses tipos celulares. Os hormônios produzidos pela hipófise têm atividades fisiológicas amplas (Fig. 20.7 e Tabela 20.1); eles regulam quase todas as outras glândulas endócrinas, a secreção de leite e o metabolismo dos músculos, ossos e tecido adiposo.

CONTROLE FUNCIONAL DA *PARS DISTALIS*

As atividades das células da *pars distalis* são controladas por mais de um mecanismo. O mecanismo principal depende de hormônios peptídicos produzidos pelos agregados de células neurossecretoras do hipotálamo e armazenados na eminência mediana; após sua liberação, eles são transportados à *pars distalis* pelo plexo capilar situado na eminência mediana (Fig. 20.1 e Tabela 20.2). A maioria desses hormônios, chamados hormônios **hipofisiotrópicos** ou **hormônios liberadores hipotalâmicos** (*hypothalamic releasing hormones*), são estimuladores de células da *pars distalis* e dois deles inibem a liberação de hormônios na *pars distalis* (Tabela 20.1). Devido à posição estratégica dos neurônios do hipotálamo (que recebem inervação de várias partes do encéfalo) e ao seu controle sobre a hipófise e conseqüentemente sobre muitas atividades do organismo, muitos estímulos externos, assim como também estímulos surgidos no cérebro, podem afetar a função da hipófise e, por conseguinte, a função de muitos tecidos e órgãos.

Um segundo mecanismo de controle se deve aos hormônios produzidos por várias glândulas endócrinas que agem sobre a liberação de peptídios da eminência mediana e sobre a função das próprias células da *pars distalis*. Usando a tireóide como exemplo, a Fig. 20.8 ilustra esses mecanismos mostrando a cadeia complexa de eventos que começam com a ação de neurônios em células neurossecretoras dos núcleos de hipotálamo. Moléculas não-hormonais, como a inibina e a activina, que são peptídios produzidos nas gônadas e membros da família do *transforming growth factor* β (TGF-β), controlam a secreção de FSH. Todos esses mecanismos permitem um controle apurado da secreção na *pars distalis*.

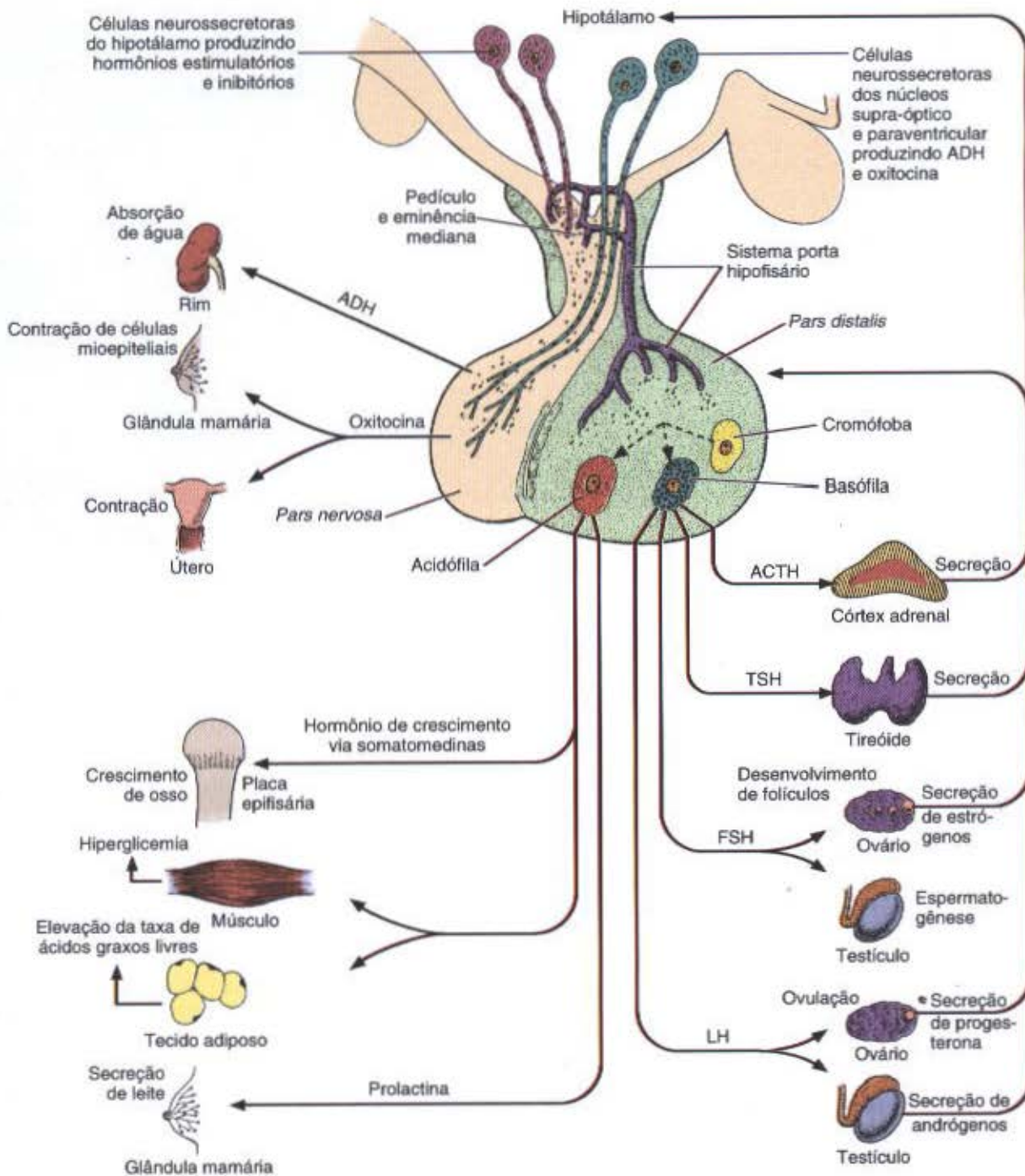



Fig. 20.7 Efeitos dos vários hormônios da hipófise em órgãos-alvo e os mecanismos de retroalimentação que controlam a sua secreção. Para abreviações, ver Tabelas 20.1 e 20.2.

Tabela 20.2 Hormônios da neuro-hipófise

Hipotálamo		***Pars Nervosa***	
Hormônio	**Função**	**Hormônio**	**Função**
Hormônio liberador de tireotropina (TRH)	Estimula a liberação de tireotropina e prolactina	Vasopressina/ Hormônio antidiurético (ADH)	Aumenta a permeabilidade de túbulos coletores do rim e promove contração de musculatura lisa de vasos sanguíneos
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Estimula a liberação de FSH e de LH	Oxitocina	Promove a contração da musculatura lisa do útero e das células mioepiteliais da glândula mamária
Somatostatina	Inibe a liberação de hormônio de crescimento e de tireotropina		
Hormônio liberador de somatotropina (SRH)	Estimula a liberação de hormônio de crescimento		
Hormônio inibidor de prolactina (PIH). Dopamina	Inibe a liberação de prolactina		
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Estimula a liberação de lipotropina B e corticotropina		

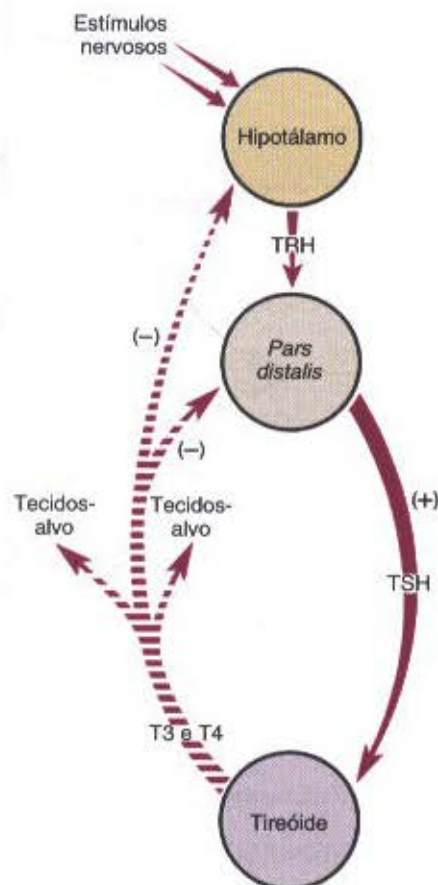



Fig. 20.8 Relação entre o hipotálamo, a hipófise e a tireóide. O hormônio liberador de tireotropina (TRH) promove a secreção de tireotropina (TSH), que regula a síntese e a secreção dos hormônios T3 e T4. Além do seu efeito em tecidos e órgãos-alvo, esses hormônios inibem a secreção de TRH e de TSH.

Pars Tuberalis

A *pars tuberalis* é uma região em forma de funil que cerca o infundíbulo da neuro-hipófise (Fig. 20.1). A maioria das células da *pars tuberalis* secreta gonadotropinas (hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante) e são organizadas em cordões em torno de vasos sanguíneos.

Pars Intermedia

A *pars intermedia*, que se localiza na porção dorsal da antiga bolsa de Rathke (Figs. 20.1 e 20.3), é em humanos uma região rudimentar composta de cordões e folículos de células fracamente basófilas que contêm pequenos grânulos de secreção. Sua função não é conhecida.

NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise consiste na *pars nervosa* e no infundíbulo. A *pars nervosa*, diferentemente da adeno-hipófise, não contém células secretoras. É composta de cerca de 100.000 axônios não mielinizados de neurônios secretores situados nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares (Fig. 20.2). Os neurônios secretores têm todas as características de neurônios típicos, inclusive a habilidade de liberar um potencial de ação, mas possuem corpos de Nissl muito desenvolvidos, relacionados à produção de neurossecreção. A neurossecreção (que pode ser estudada através de técnicas específicas como a coloração por hematoxilina crômica de Gomori) é transportada ao longo dos axônios e se acumula nas suas extremidades, situadas na *pars nervosa*. Seus depósitos formam estruturas conhecidas como corpos de Herring, visíveis com o microscópio de luz (Fig. 20.9). O microscópio eletrônico revela que os corpos de Herring contêm grânulos de neurossecreção que têm um diâmetro de 100-200 nm e são envolvidos por uma mem-

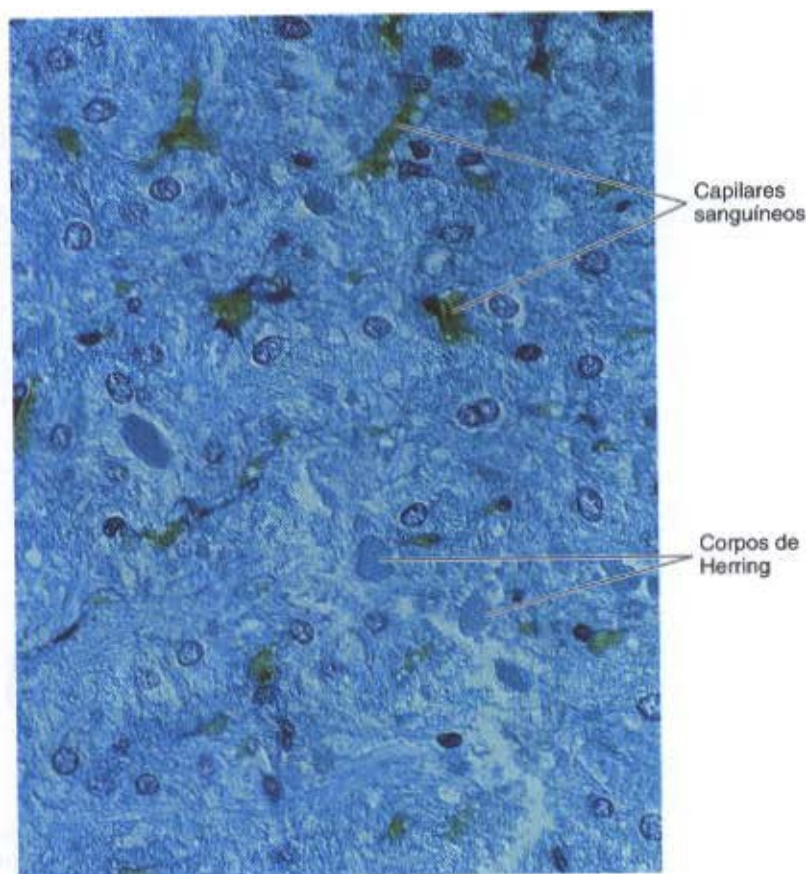



Fig. 20.9 Corte da *pars nervosa*. A maior parte desta região é formada de axônios. Podem ser vistos corpos de Herring e núcleos de pituícitos, assim como também eritrócitos (em amarelo) dentro de capilares sanguíneos. Tricrômico de Mallory. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

brana. Os grânulos são liberados e seu conteúdo entra nos capilares sanguíneos fenestrados que existem em grande quantidade na *pars nervosa*, e os hormônios são distribuídos pela circulação geral.

Esta neurossecreção consiste em dois hormônios, ambos peptídios cíclicos compostos de nove aminoácidos. A composição de aminoácidos desses dois hormônios é ligeiramente diferente, resultando em funções muito diferentes. Cada um desses hormônios — a **oxitocina** e a **vasopressina-arginina** (*arginine vasopressin*), também chamada **hormônio antidiurético** (ADH) — é unido a uma proteína chamada neurofisina. O complexo hormônio-neurofisina é sintetizado como um único longo peptídio, e por proteólise há a liberação do hormônio de sua proteína de ligação. Vasopressina e oxitocina são armazenadas na neuro-hipófise e liberadas por meio de impulsos nervosos de fibras nervosas originadas do hipotálamo. Embora haja alguma sobreposição, as fibras de núcleos supra-ópticos estão relacionadas principalmente com a secreção de vasopressina, enquanto a maioria das fibras dos núcleos paraventriculares está envolvida com a secreção de oxitocina.

Células da Neuro-hipófise

Embora a neuro-hipófise seja formada principalmente de axônios de neurônios hipotalâmicos, aproximadamente 25% do volume desta estrutura consistem em um tipo específico de célula glial muito ramificada, chamada **pituícito** (Fig. 20.9).

Ações dos Hormônios da Neuro-hipófise

A vasopressina ou hormônio antidiurético é secretada sempre que a pressão osmótica do sangue aumenta. O estímulo de osmorreceptores situados no hipotálamo anterior promove a secreção em neurônios do núcleo supra-óptico. Seu efeito principal é aumentar a permeabilidade dos túbulos coletores do rim à água. Como conseqüência, mais água é absorvida por estes túbulos e a urina se torna hipertônica. Assim, a vasopressina ajuda a regular o equilíbrio osmótico do ambiente interno. Em doses altas ela promove a contração do músculo liso de vasos sanguíneos (principalmente de artérias pequenas e arteríolas), elevando a pressão sanguínea. No entanto, não se sabe se a quantidade de vasopressina endógena, que circula normalmente no plasma, é suficiente para ter qualquer efeito apreciável na pressão sanguínea.

APLICAÇÃO MÉDICA

A oxitocina estimula a contração do músculo liso da parede uterina durante o coito e durante o parto, assim como das células mioepiteliais que cercam os alvéolos e tubos das glândulas mamárias durante o aleitamento. A secreção de oxitocina é estimulada por distensão da vagina, distensão da cérvix uterina e pela amamentação, através de tratos nervosos que agem sobre o hipotálamo. O reflexo neuro-hormonal estimulado pela sucção dos mamilos é chamado **reflexo de ejeção do leite** (Fig. 20.7).

Lesões do hipotálamo que destroem as células produtoras de ADH causam a doença **diabete insípido**, caracterizada pela perda da capacidade renal de concentrar urina. Como resultado, um paciente pode eliminar até 20 litros de urina por dia (poliúria) e bebe grandes quantidades de líquidos.

Os tumores da hipófise são normalmente benignos e aproximadamente dois terços produzem hormônios, o que resulta em sintomas clínicos. Os tumores podem produzir hormônio de crescimento, prolactina, adrenocorticotropina e, menos freqüentemente, hormônio tireotrófico.

Quando há produção excessiva de somatotrofina na infância ou na adolescência produz-se o **gigantismo**. Quando isto ocorre no adulto, como as cartilagens epifisárias não existem mais, há um crescimento das extremidades (pés, mãos, mandíbula, nariz), condição denominada **acromegalia**. A secreção deficiente de hormônio do crescimento na infância produz o **nanismo hipofisário**, que é uma situação em que o indivíduo apresenta baixa estatura principalmente devido ao pequeno crescimento dos ossos longos. Esta situação pode ser corrigida pela administração de somatotrofina.

O diagnóstico clínico dos tumores da adeno-hipófise pode ser confirmado através de métodos imunocitoquímicos, após a remoção cirúrgica do tumor.

ADRENAIS

Fig. 20.10 Glândulas supra-renais humanas na parte superior de cada rim. O córtex é mostrado em amarelo e a medular em preto. Também são mostrados locais fora das adrenais onde às vezes são achadas porções de córtex e medular. (Reproduzido, com permissão, de Forsham em: *Livro de Ensino de Endocrinologia*, 4.ª ed. Williams RH [editor]. Saunders, 1968.)

As adrenais são duas glândulas achatadas com forma de meia-lua, cada uma situada sobre o pólo superior de cada rim (Fig. 20.10). São também chamadas **supra-renais**. O tamanho das adrenais varia com a idade e as condições fisiológicas do indivíduo, pesando as duas glândulas de um adulto cerca de 8 g. Cortando-se o órgão a fresco, nota-se que ele é encapsulado e dividido nitidamente em duas camadas concêntricas: uma periférica, de cor amarelada, denominada **camada cortical** ou **córtex da adrenal**, e outra central, acinzentada, a **camada medular** ou **medula da adrenal**.

Essas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos, de origens embriológicas diferentes, apenas unidos topograficamente. O córtex surge do epitélio celomático, sendo, portanto, mesodérmico, enquanto a medula se origina de células da crista neural, isto é, tem origem neuroectodérmica. As duas camadas têm funções e morfologia diferentes, embora seu aspecto histológico geral seja típico de uma glândula endócrina formada de células dispostas em cordões cercados por capilares sanguíneos.

Uma cápsula de tecido conjuntivo denso recobre a glândula e envia delgados septos ao interior da glândula. O estroma consiste basicamente em uma rede rica de fibras reticulares, as quais sustentam as células secretoras.

Circulação Sanguínea

As glândulas supra-renais recebem várias artérias que entram por vários pontos ao seu redor. Os ramos dessas artérias formam um plexo subcapsular do qual surgem três grupos de vasos arteriais: artérias da cápsula; artérias do córtex, que se ramificam repetidamente entre as células da glândula e formam capilares sanguíneos que deságuam em vasos capilares da medula; e artérias da medula, que atravessam o córtex para se ramificar e formar a extensa rede de capilares da medula (Fig. 20.11).

Há, portanto, um suprimento duplo de sangue para a medula, tanto arterial (pelas artérias medulares) como venoso (pelas artérias corticais). O endotélio capilar é fenestrado e muito delgado, havendo uma lâmina basal contínua abaixo do endotélio. Os capilares da medula, juntamente com vasos capilares que provêem o córtex, formam as veias medulares que se unem para constituir a veia adrenal ou supra-renal (Fig. 20.11).

Córtex Adrenal

Devido a diferenças na disposição e aparência de suas células, o córtex adrenal pode ser subdividido em três camadas concêntricas cujos limites nem sempre são perfeitamente definidos em humanos (Fig. 20.12): a **zona glomerulosa**, a **zona fasciculada** e a **zona reticulada**. Estas camadas ocupam respectivamente 15%, 65% e 7% do volume total das glândulas supra-renais.

A zona glomerulosa se situa imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo e é composta de células piramidais ou colunares, organizadas em cordões que têm forma de arcos envolvidos por capilares sanguíneos (Fig. 20.12 B).

A camada seguinte é chamada zona fasciculada por causa do arranjo das células em cordões de uma ou duas

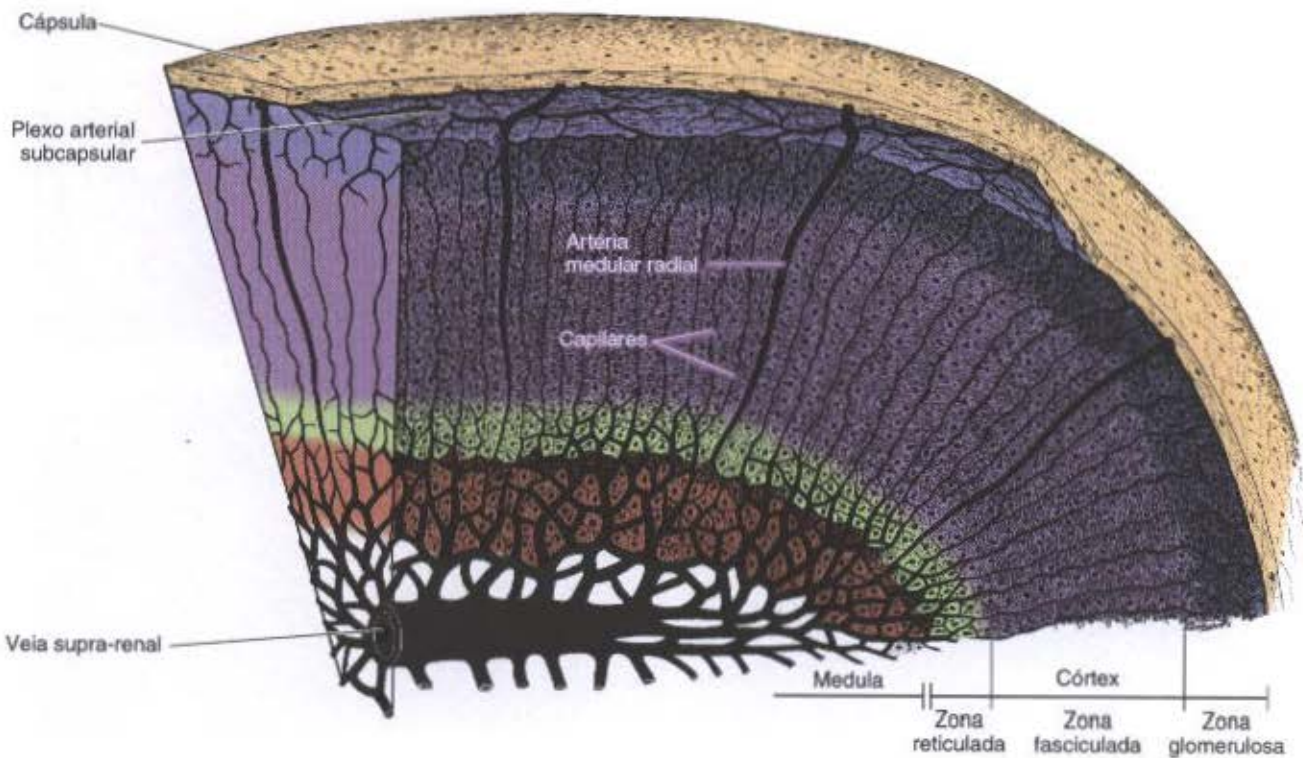



Fig. 20.11 Arquitetura geral e circulação de sangue na glândula adrenal.

células de espessura, retos e regulares, semelhantes a feixes, entremeados por capilares e dispostos perpendicularmente à superfície do órgão (Fig. 20.12 C). As células da zona fasciculada são poliédricas, contêm um grande número de gotículas de lipídios no citoplasma e aparecem vacuoladas em preparações histológicas rotineiras devido à dissolução de lipídios durante preparação de tecido. Por causa desta vacuolação, estas células são também chamadas **espongiócitos**.

A zona reticulada (Fig. 20.12 D), a camada mais interna do córtex, que se situa entre a zona fasciculada e a medula, contém células dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada. Estas células são menores que as das outras duas camadas. Grânulos de pigmento de lipofuscina são grandes e bastante numerosos nestas células. A presença de células com forma irregular e núcleos picnóticos sugere que morte celular ocorre freqüentemente nesta camada.

As células do córtex adrenal não armazenam os seus produtos de secreção em grânulos; a maior parte de seus hormônios esteróides é sintetizada e secretada após estímulo. Os esteróides, sendo moléculas de baixo peso molecular e solúveis em lipídios, podem difundir-se livremente pela membrana celular e não necessitam sofrer exocitose para sua liberação. A células do córtex adrenal têm a ultra-estrutura típica de células secretoras de esteróides (Fig. 20.13; ver também Cap. 4).

Hormônios do Córtex e Suas Ações

Os esteróides secretados pelo córtex podem ser divididos em três grupos, de acordo com suas ações fisiológicas principais: **glicocorticóides**, **mineralocorticóides** e **andrógenos** (Fig. 20.14). A zona glomerulosa secreta mineralocorticóides, principalmente a aldosterona, que contribuem para manter o equilíbrio adequado de eletrólitos (por exemplo, sódio e potássio) e de água no organismo. A zona fasciculada e provavelmente a zona reticulada secretam os glicocorticóides cortisona e cortisol ou, em alguns animais, corticosterona; estes glicocorticóides regulam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Essas zonas também produzem andrógenos (principalmente deidroepiandrosterona) e possivelmente pequenas quantidades de estrógenos.

A síntese de colesterol a partir de acetato ocorre no retículo endoplasmático liso e a conversão de colesterol em pregnenolona ocorre nas mitocôndrias. As enzimas associadas com a síntese de progesterona e de desoxicorticosterona a partir de pregnenolona estão no retículo endoplasmático liso; as enzimas que por sua vez convertem desoxicorticosterona em aldosterona ficam situadas nas mitocôndrias — um claro exemplo de colaboração entre duas organelas celulares.

Os **glicocorticóides**, principalmente o cortisol e a corticosterona, têm um efeito profundo no metabolismo de carboidratos, como também no de proteínas e lipídios. No fígado, os glicocorticóides promovem a retirada de ácidos graxos, aminoácidos e carboidratos do sangue, causando o acúmulo de fontes de energia, síntese de proteínas e síntese de glicose pelos hepatócitos. Os glicocorticóides também estimulam a síntese de glicogênio a partir de precursores não-glicídicos, um processo chamado gliconeogênese, assim como a polimerização de moléculas de glicose em glicogênio, denominada glicogênese. Os glicocorticóides podem estimular a síntese de tanta glicose que os seus altos níveis

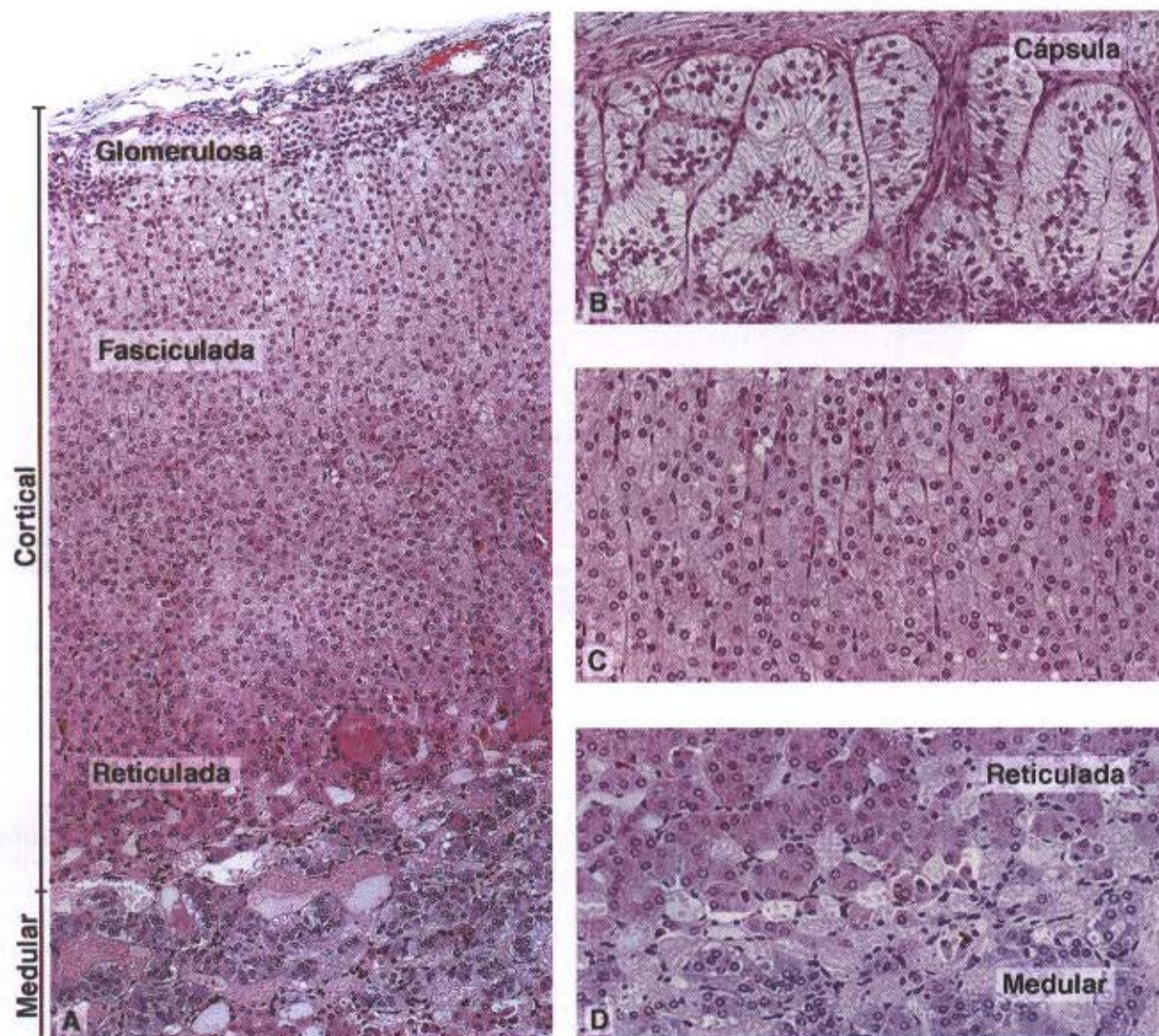



Fig. 20.12 Fotomicrografias de várias regiões do córtex adrenal. **A:** Uma visão geral em pequeno aumento das camadas da glândula. **B:** A cápsula, a zona glomerulosa e o início da zona fasciculada. Os cordões desta zona têm forma de arco. **C:** A zona fasciculada mostrando cordões paralelos de células. **D:** A zona reticular e a medula da adrenal. A — pequeno aumento; B, C, D — médio aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

no sangue produzem uma condição semelhante ao *diabetes mellitus*. No entanto, fora do fígado, em órgãos periféricos (por exemplo, pele, músculo, tecido adiposo), os glicocorticóides induzem um efeito oposto, catabólico. Nesses locais, os glicocorticóides não só diminuem a atividade sintética, mas também promovem a degradação de proteínas e de lipídios. Os subprodutos da degradação, aminoácidos e ácidos graxos são retirados do sangue pelos hepatócitos.

Os glicocorticóides também suprimem a resposta imune destruindo linfócitos circulantes e inibindo a atividade mitótica em órgãos formadores de linfócitos.

Os **mineralocorticóides** agem principalmente nos túbulos contorcidos distais dos rins e também na mucosa gástrica, nas glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio pelas células desses locais. Eles podem aumentar a concentração de potássio e diminuir a concentração de sódio no músculo e nos neurônios do cérebro.

A divisão dos esteróides produzidos pela adrenal em glicocorticóides e mineralocorticóides é, porém, um pouco arbitrária porque a maioria dos glicocorticóides age também sobre o transporte de íons.

O sistema de defesa do organismo e o córtex da adrenal estão, portanto, associados porque o cortisol tem propriedades antiinflamatórias através dos leucócitos, supressão de citocinas e também ação imunossupressora.

A deidroepiandrosterona (DHEA) é o único hormônio sexual que é secretado em quantidades fisiologicamente significantes pelo córtex adrenal. Quantidades menores de outros andrógenos, como androstenediona, 11 beta-hidroxiandrostenediona e testosterona, são também secretadas. DHEA e androstenediona são andrógenos fracos que efetuam suas ações depois de sua conversão em testosterona, feita em vários lugares do organismo.

Como no caso de outras glândulas endócrinas, o con-

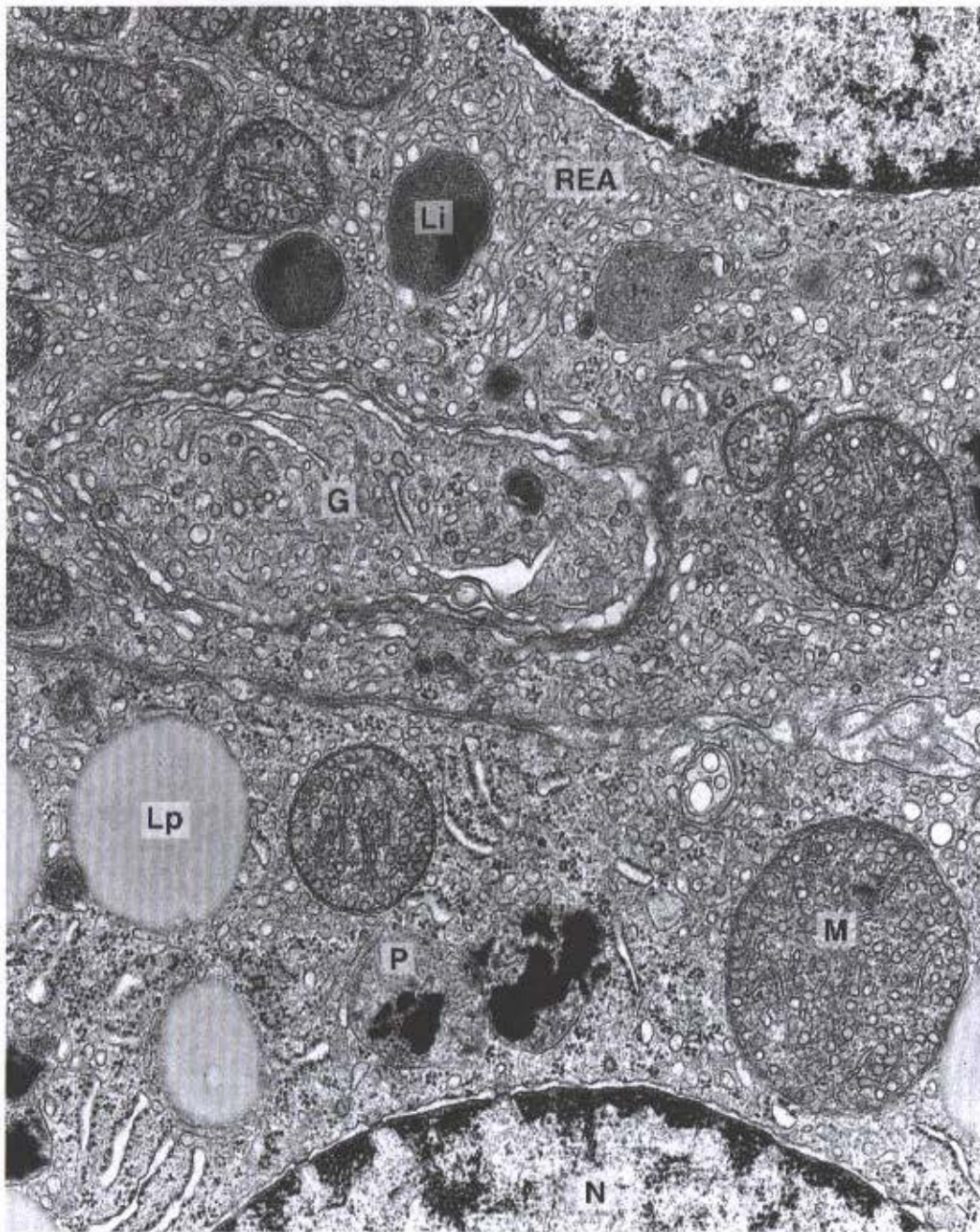



Fig. 20.13 Ultra-estrutura de duas células secretoras de esteróides da zona fasciculada do córtex adrenal humano. As gotículas de lipídios (Lp) contêm ésteres de colesterol. M, mitocôndria com características cristas tubulares; REA, retículo endoplasmático agranuloso; N, núcleo; G, complexo de Golgi; Li, lisossomo; P, grânulo de pigmento de lipofuscina. Grande aumento.

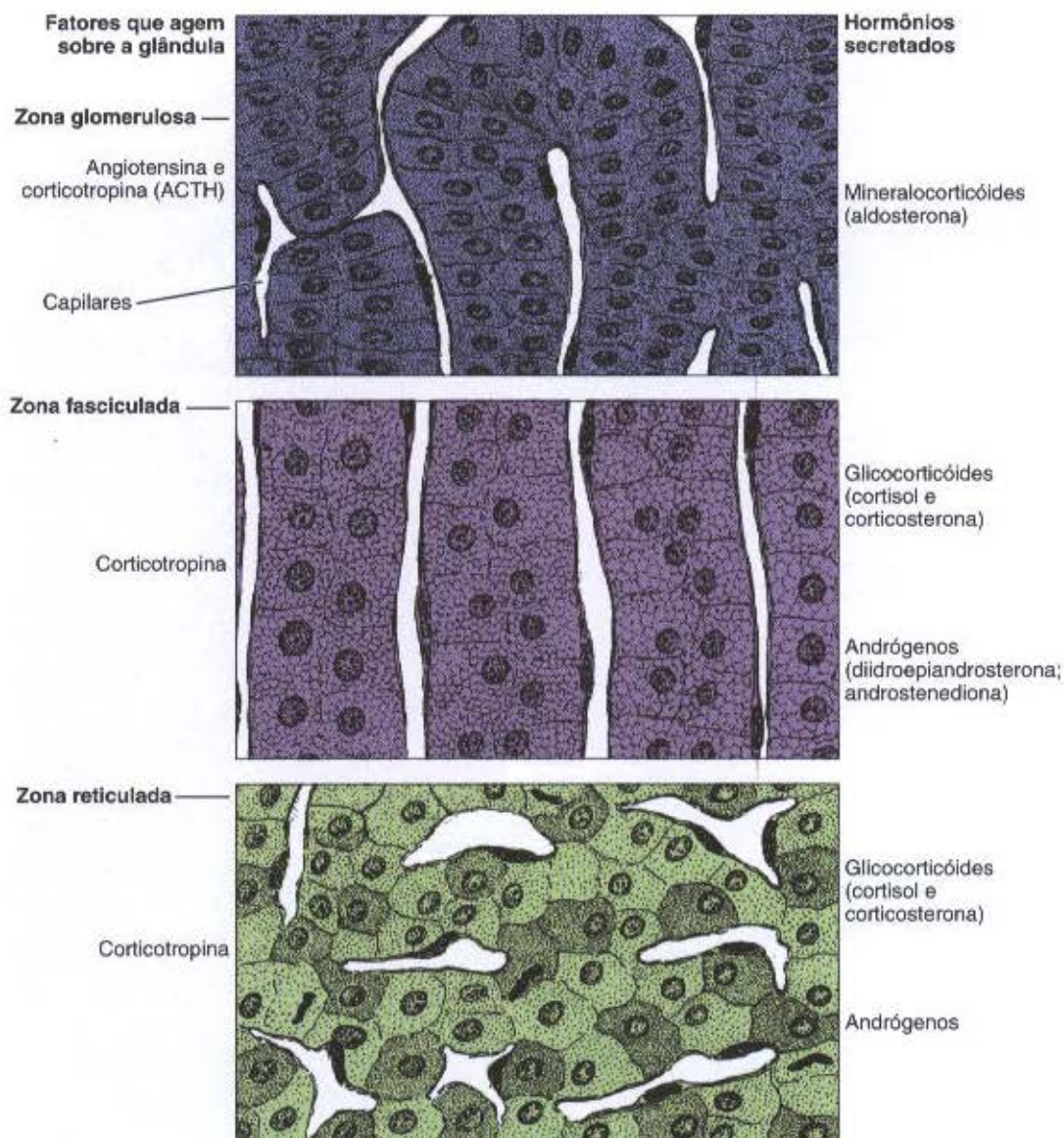



Fig. 20.14 Estrutura e fisiologia do córtex adrenal.

trole inicial da secreção pelo córtex adrenal ocorre pela liberação de hormônio estimulador na eminência mediana da hipófise (hormônio liberador de corticotropina). Isto é seguido pela secreção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), também chamado de corticotropina, pela *pars distalis* da hipófise, que estimula a síntese e a secreção de hormônios corticais. Glicocorticóides circulantes podem inibir a secreção de ACTH tanto ao nível do hipotálamo como da hipófise (Figs. 20.15 e 20.16).

APLICAÇÃO MÉDICA

Devido ao mecanismo de controle de secreção do córtex, pacientes que são tratados com corticóides por longos períodos nunca devem cessar de receber esses hormônios subitamente — a secreção de ACTH nesses pacientes está inibida e o córtex não é induzido a produzir corticóides endógenos, resultando em alterações severas nos níveis de sódio e potássio do organismo.

Córtex Fetal ou Provisório

Em humanos e em alguns outros animais, a glândula adrenal do recém-nascido é proporcionalmente maior que a do adulto porque uma camada conhecida como córtex fetal ou provisório está presente entre a medula e o delgado córtex definitivo. Esta camada é bastante espessa e suas células estão dispostas em cordões. Depois do nascimento o córtex provisório involui enquanto o córtex definitivo se desenvolve, diferenciando-se nas suas três zonas características. Uma função importante do córtex fetal é a secreção de conjugados sulfatados de andrógenos que na placenta são convertidos a andrógenos ativos e estrógenos que entram na circulação materna.

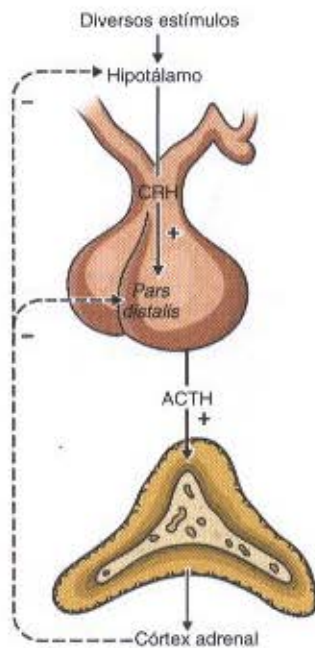



Fig. 20.15 Mecanismo de controle de secreção de ACTH e de glicocorticóides. CRH, hormônio libertador de corticotropina, ACTH, corticotropina.

Medula Adrenal

A medula adrenal é composta de células poliédricas organizadas em cordões ou aglomerados arredondados (Figs. 20.11 e 20.12), sustentados por uma rede de fibras reticulares. Além das células do parênquima há células ganglionares parassimpáticas. Todas essas células são envolvidas por uma abundante rede de vasos sanguíneos. As células do parênquima se originam de células da crista neural, da mesma maneira como os neurônios pós-ganglionares do sistema simpático e os neurônios dos gânglios do sistema parassimpático. As células parenquimatosas da medula adrenal podem, portanto, ser consideradas neurônios pós-ganglionares do sistema simpático modificados, que perderam os seus axônios e dendritos durante o desenvolvimento embrionário e se tornaram células secretoras.

Estas células têm abundantes grânulos de secreção elétron-densos, limitados por membrana, medindo 150-350 nm de diâmetro. Estes grânulos contêm uma catecolamina, seja a epinefrina ou a norepinefrina. Os grânulos de secreção também contêm ATP, proteínas chamadas cromograninas (que podem servir como proteína de ligação para catecolaminas), dopamina beta-hidroxilase (que converte dopamina a norepinefrina) e peptídios semelhantes a opiáceos (encefalinas) (Fig. 20.17).

Há muitas evidências indicando que a epinefrina e a norepinefrina são secretadas por diferentes células da medula. As células que secretam epinefrina têm grânulos menores e de conteúdo menos elétron-denso, o qual preenche totalmente o grânulo. As células que secretam norepinefrina têm grânulos maiores, de conteúdo mais elétron-denso e de forma irregular, que é envolvido por um halo elétron-lucente situado sob a membrana do grânulo. Aproximadamente 80% das catecolaminas presentes na veia supra-renal são constituídas de epinefrina. Todas as células da medula adrenal são inervadas por terminações colinérgicas de neurônios simpáticos pré-ganglionares.

APLICAÇÃO MÉDICA

Ao contrário do córtex que não armazena esteróides, as células da medula armazenam os seus hormônios em grânulos. Epinefrina e norepinefrina podem, portanto, ser secretadas em grandes quantidades em resposta a intensas reações emocionais (por exemplo, medo). A secreção dessas substâncias é mediada pelas fibras pré-ganglionares que inervam as células da medular. Vasoconstrição, hipertensão, alterações da freqüência cardíaca e efeitos metabólicos, como elevação da taxa de glicose no sangue, resultam da secreção de catecolaminas na circulação sanguínea. Estes efeitos são parte da reação de defesa do organismo a situações de emergência. Durante atividade normal da medula, há secreção contínua de pequenas quantidades desses hormônios.

Células da medula da adrenal são também encontradas nos paragânglios, que são coleções de células secretoras de catecolaminas situadas adjacentes a gânglios do sistema nervoso autônomo e localizadas também em várias vísceras. Os paragânglios são uma fonte difusa de catecolaminas circulantes.

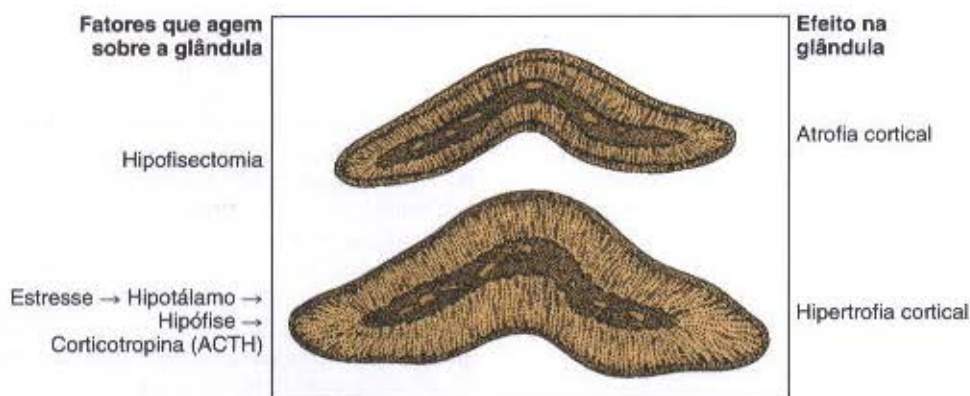



Fig. 20.16 Conseqüências da estimulação ou inibição do córtex sobre a estrutura da adrenal.

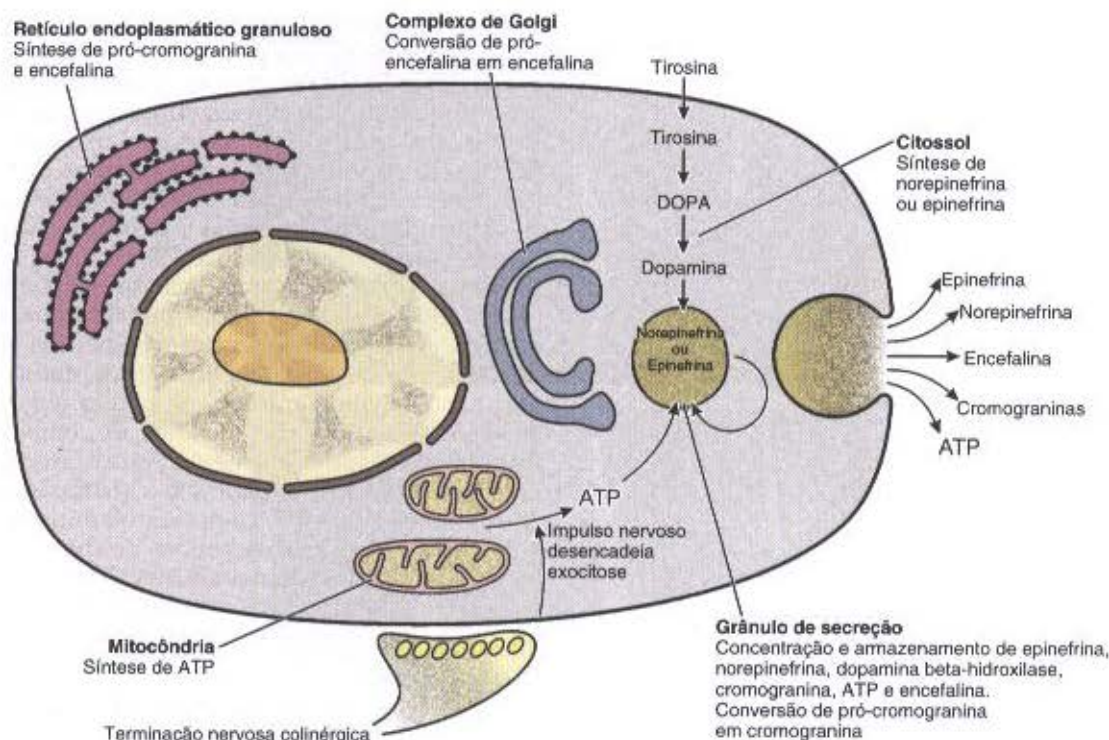



Fig. 20.17 Esquema de uma célula da medular da adrenal que mostra o papel de diferentes organelas na síntese dos componentes de seus grânulos de secreção. A síntese de norepinefrina e a sua conversão para epinefrina acontecem no citossol.

Disfunções da Adrenal

APLICAÇÃO MÉDICA

Uma das disfunções da medula da adrenal é causada pelos **feocromocitomas**, tumores de suas células que causam hiperglicemia e elevações passageiras da pressão sanguínea. Esses tumores também podem desenvolver-se em locais extramedulares (Fig. 20.10).

Disfunções do córtex adrenal podem ser classificadas como hiper ou hipofuncionais. Tumores do córtex podem resultar em produção excessiva de glicocorticóides (**síndrome de Cushing**) ou aldosterona (**síndrome de Conn**). A síndrome de Cushing freqüentemente (90% dos casos) se deve a um adenoma da hipófise que resulta em produção excessiva de ACTH; raramente é causada por hiperplasia adrenal ou tumor adrenal. A produção excessiva de andrógeno pelas adrenais tem pequeno efeito em homens, podendo causar hirsutismo (crescimento anormal de pêlos) em mulheres, puberdade precoce em meninos e virilização em meninas pré-púberes. Estas síndromes adrenogenitais resultam de vários defeitos enzimáticos no metabolismo de esteróides que causam aumento da biossíntese de andrógenos pelo córtex adrenal.

A insuficiência adrenocortical (**doença de Addison**) resulta da destruição do córtex adrenal que pode ocorrer em algumas doenças. Os sinais e sintomas são os de falta de secreção de glicocorticóides e mineralocorticóides.

Carcinomas do córtex adrenal são raros, mas a maioria é altamente maligna. Aproximadamente 90% destes tumores produzem esteróides.

ILHOTAS DE LANGERHANS

As ilhotas de Langerhans são microórgãos endócrinos localizados no pâncreas, onde são vistos como grupos arredondados de células, incrustados no tecido pancreático exócrino (Fig. 20.18).

A maioria das ilhotas mede 100-200 μm de diâmetro e contém centenas de células, embora haja também agrupamentos menores de células endócrinas entremeadas entre as células exócrinas do pâncreas. Pode haver mais de 1 milhão de ilhotas no pâncreas humano, com uma pequena tendência para ilhotas serem mais abundantes na região da cauda do pâncreas.

As ilhotas são constituídas por células poligonais ou arredondadas, dispostas em cordões, em volta dos quais existe uma abundante rede de capilares sanguíneos com células endoteliais fenestradas. Envolvendo a ilhota e separando-a do tecido pancreático restante há uma fina camada de tecido conjuntivo (Fig. 20.18).

As células das ilhotas se coram menos intensamente pela hematoxilina-eosina do que as células acinosas, resultando em um aspecto mais claro das ilhotas quando vistas ao microscópio de luz. Colorações rotineiras ou tricrômicos permitem o reconhecimento de células acidófilas (A ou alfa) e basófilas (B ou beta) (Fig. 20.19). Por meio de colorações especiais e por imunocitoquímica distinguem-se quatro tipos de células nas ilhotas: A, B, D e F. As Figs. 20.20 e 20.21 mostram a detecção imunocitoquímica de células produtoras de glucagon (células A) e de insulina (células B). A ultra-estrutura destas células (Fig. 20.22) se assemelha à de células que sintetizam polipeptídios (ver Cap. 4), e a morfologia dos seus grânulos secretores varia de acor-

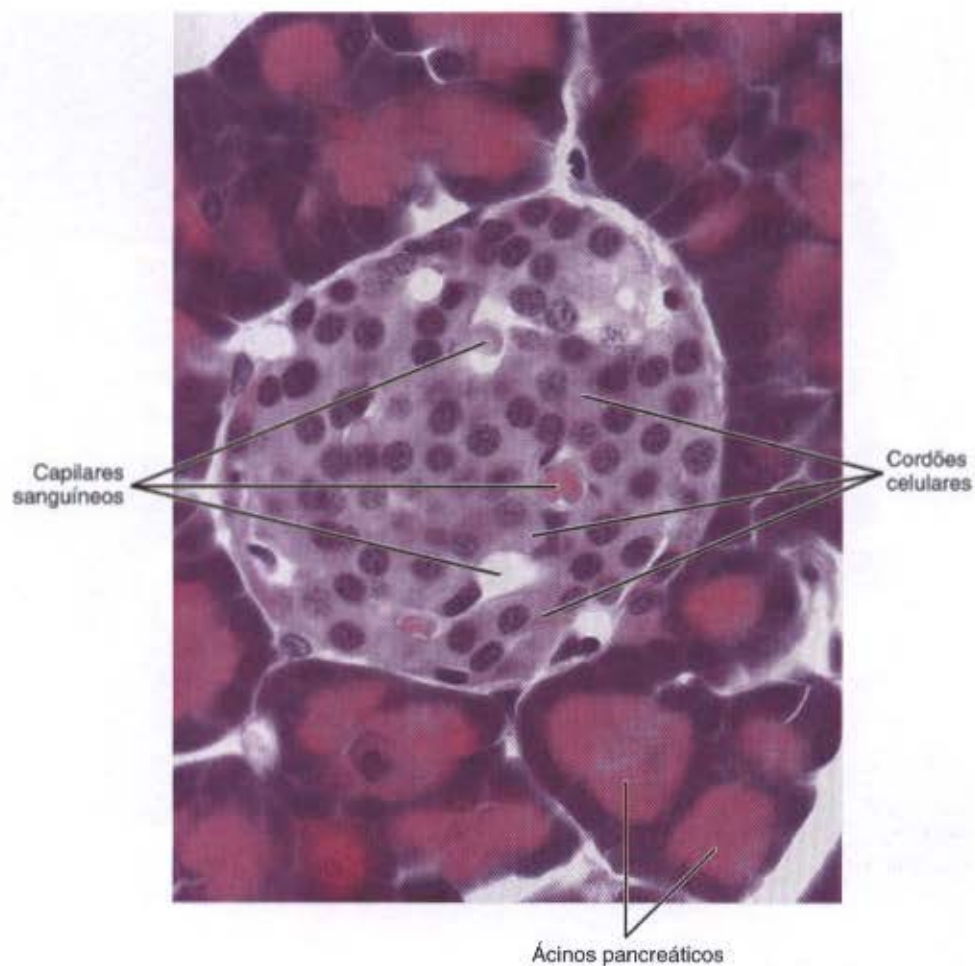



Fig. 20.18 Fotomicrografia de um corte do pâncreas que mostra uma ilhota de Langerhans cercada de células acinosas do pâncreas. As células de ilhota formam cordões separados por capilares sanguíneos, aqui vistos como espaços claros. HE. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

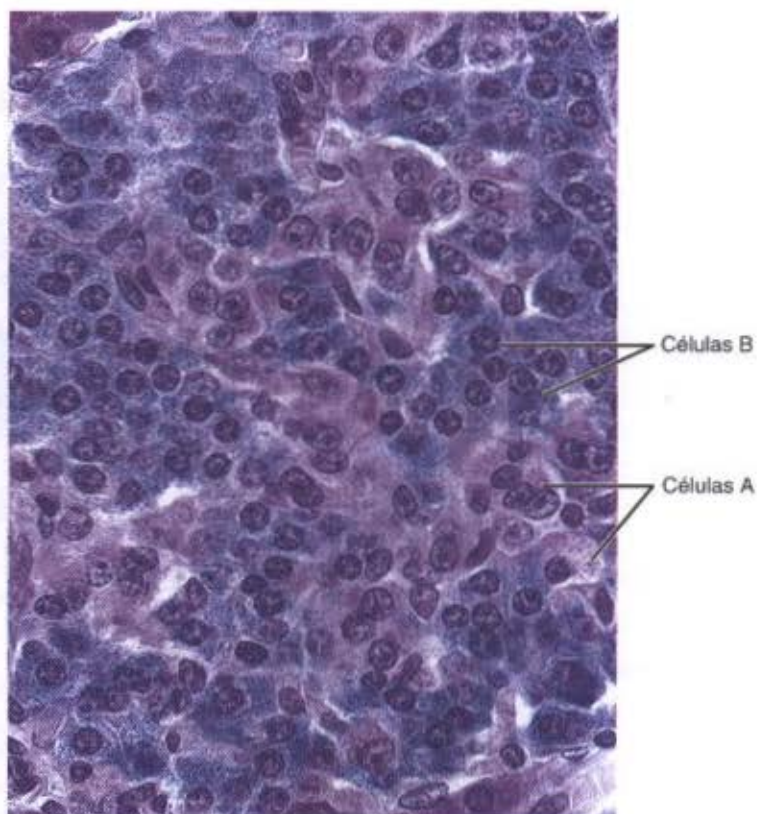



Fig. 20.19 Fotomicrografia de uma ilhota de Langerhans que mostra células alfa (A) e beta (B). Tricrômico de Gomori. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

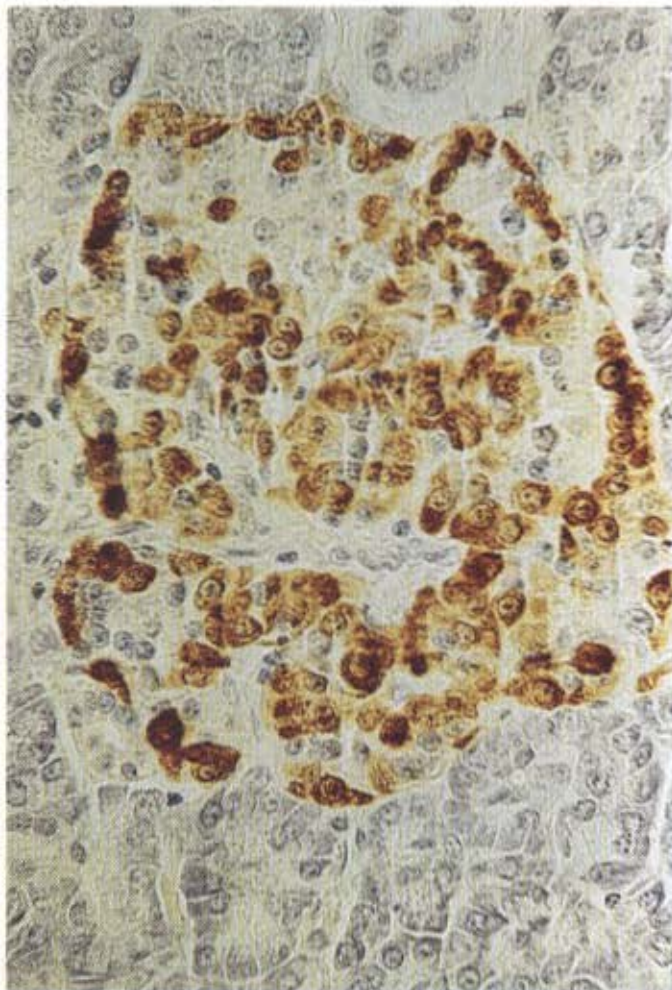



Fig. 20.20 Detecção imunocitoquímica de glucagon por microscopia de luz em células A (coradas em marrom) de uma ilhota de Langerhans. Médio aumento.

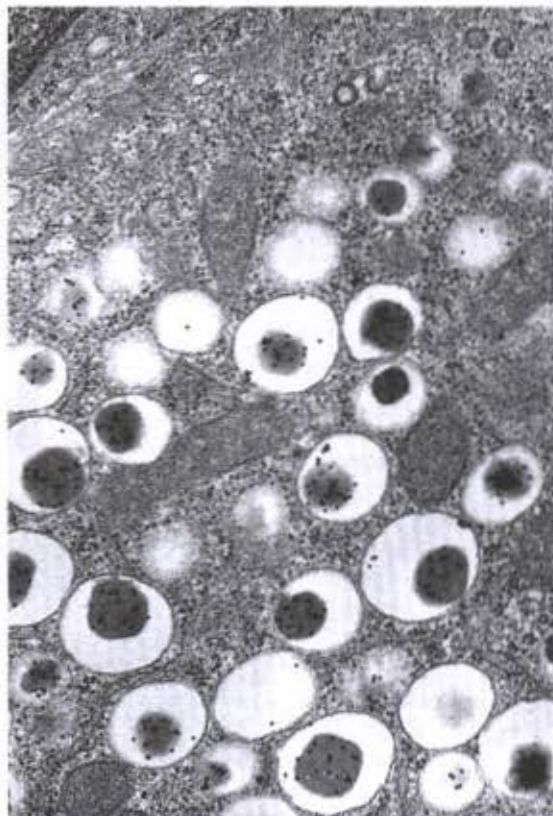



Fig. 20.21 Detecção imunocitoquímica de insulina por microscopia eletrônica em uma célula B de uma ilhota de Langerhans. Os grânulos pretos são partículas de ouro ligadas ao anticorpo antiinsulina, que indicam os locais onde este anticorpo foi preso à insulina presente nos grânulos de secreção. Note o halo claro entre o material de secreção e a membrana do grânulo. (Cortesia de M. Bendayan.).

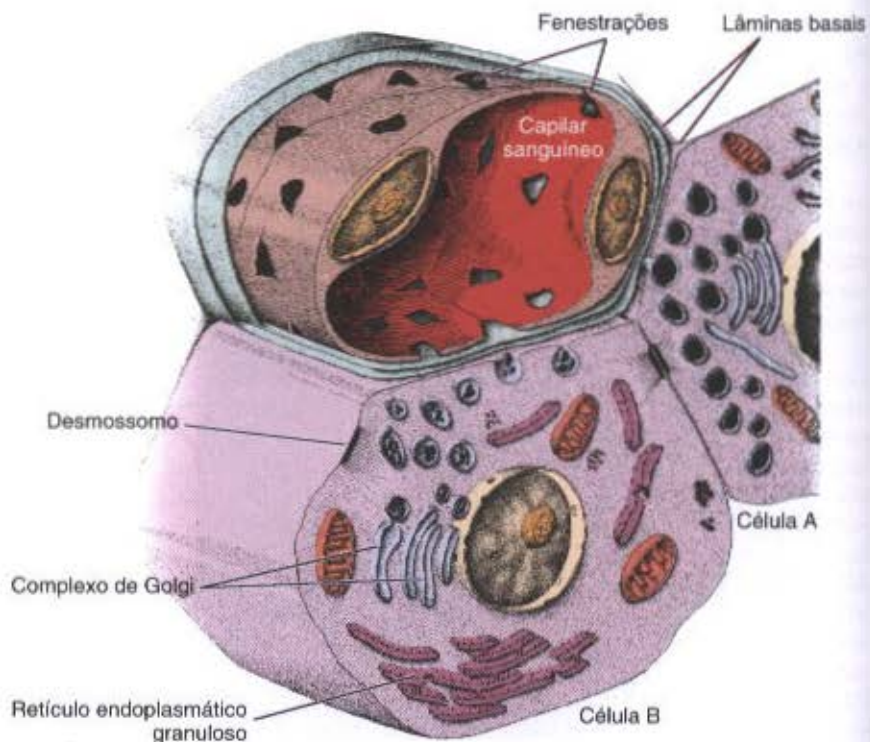



Fig. 20.22 Esquema de células A e B de ilhotas de Langerhans, mostrando as suas principais características ultra-estruturais. Os grânulos da célula B são irregulares, enquanto os da célula A são arredondados e uniformes.

do com as diversas espécies animais. Em humanos, as células A têm grânulos de forma regular contendo um centro denso cercado por uma região clara sob a membrana. As células B têm grânulos irregulares com um centro formado de cristais irregulares de insulina complexados com zinco. As etapas principais da síntese de insulina são mostradas na Fig. 20.23.

As quantidades relativas dos quatro tipos de células presentes em ilhotas não são uniformes, variando consideravelmente com o local da ilhota no pâncreas. A Tabela 20.3 resume os tipos de células, quantidades e hormônios produzidos pelas células das ilhotas.

Terminações de fibras nervosas em células de ilhotas podem ser observadas por microscopia de luz ou eletrônica. Terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas foram encontradas associadas a cerca de 10% das células A, B e D. Junções comunicantes provavelmente servem para transferir às outras células as modificações iônicas dependentes dos impulsos da inervação autonômica. Esses nervos funcionam como parte do sistema de controle de secreção de insulina e glucagon.

APLICAÇÃO MÉDICA

Vários tipos de tumores originados de células das ilhotas produzem insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático. Alguns desses tumores produzem dois ou mais hormônios simultaneamente, gerando sintomas clínicos complexos.

Um dos tipos principais de diabete (tipo 1) é uma doença auto-imune na qual anticorpos produzidos contra células B deprimem a atividade destas células.

TIREÓIDE

A tireóide é uma glândula endócrina de origem endodérmica que se desenvolve precocemente na porção cefálica do tubo digestivo. Sua função é sintetizar os hormônios **tiroxina** (T4) e **triiodotironina** (T3), que controlam a taxa de metabolismo do corpo. Situada na região cervical anterior à laringe, a glândula tireóide é constituída de dois lóbulos unidos por um istmo (Fig. 20.24).

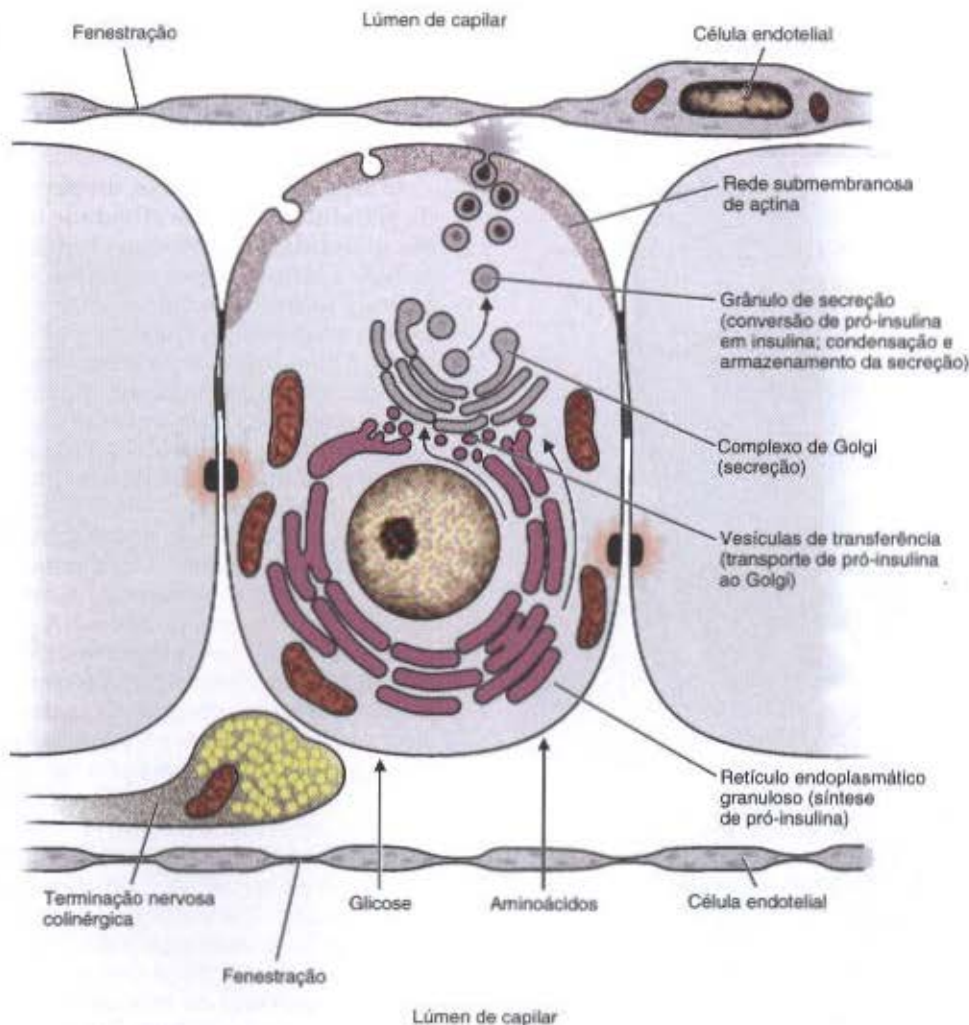



Fig. 20.23 As etapas principais da síntese e secreção de insulina por uma célula B das ilhotas de Langerhans. (Baseado em Orci L: A portrait of the pancreatic B cell. *Diabetologia* 1974;**10**:163.)

Tabela 20.3 Características das células e dos hormônios de ilhotas de Langerhans de humanos

Tipo Celular	Quantidade	Posição na Ilhota	Hormônio Produzido	Ação do Hormônio
A	~20%	Geralmente na periferia	Glucagon	Age em vários tecidos para tornar a energia estocada sob forma de glicogênio e gordura disponível pela glicogenólise e lipólise; aumenta a taxa de glicose no sangue
B	~70%	Região central	Insulina	Age em vários tecidos promovendo entrada de glicose nas células; diminui a taxa de glicose no sangue
D	<5%	Variável	Somatostatina	Inibe a liberação de hormônios de outras células das ilhotas, por ação parácrina
F	Rara	Variável	Polipeptídio pancreático	Não bem estabelecida

A tireóide é composta de milhares de **folículos tireoidianos**, que são pequenas esferas medindo no homem de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro. Os folículos são formados por epitélio simples e a sua cavidade contém uma substância gelatinosa chamada **colóide** (Figs. 20.25 e 20.26). Em cortes, as células dos folículos variam de achatadas a colunares e os folículos mostram diâmetros muito variáveis. A glândula é coberta por uma cápsula de tecido conjuntivo frouxo que envia septos para o parênquima. Estes septos se tornam gradualmente mais delgados ao alcançar os folículos, que são separados entre si principalmente por fibras reticulares. A tireóide é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede capilar sanguínea e linfática que cerca os folículos. As células endoteliais desses vasos capilares são fenestradas, como é comum também em outras glândulas endócrinas. Esta configuração facilita o transporte de substâncias entre as células endócrinas e o sangue.

Fig. 20.24 Anatomia da tireóide humana. (Reproduzido, com permissão, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. Lange, 1991.)

O aspecto dos folículos tireoidianos varia com a região da glândula e com sua atividade funcional. Em uma mesma glândula, encontramos folículos grandes, cheios de colóide e formados por epitélio cúbico ou pavimentoso ao lado de folículos menores, com epitélio colunar. Apesar desta variabilidade, quando a altura média do epitélio é baixa, a glândula é considerada hipoativa. Em contraposição, quando há muito hormônio tireotrópico circulante, há um aumento acentuado na altura do epitélio folicular e hiperatividade da glândula. Essa alteração é acompanhada por uma diminuição da quantidade de colóide e do diâmetro dos folículos.

As células epiteliais dos folículos tireoidianos se apóiam sobre uma lâmina basal e exibem todas as características de células que simultaneamente sintetizam, secretam, absorvem e digerem proteínas. A porção basal das células é rica em retículo endoplasmático granuloso e contém quantidade moderada de mitocôndrias. O núcleo é geralmente esférico e situado no centro da célula. Na porção supranuclear há uma zona de Golgi e grânulos de secreção cujo conteúdo é similar ao colóide folicular. Nesta região há também lisossomos e alguns vacúolos geralmente grandes, de conteúdo claro. A membrana da região apical das células contém um número moderado de microvilos.

Outro tipo de célula, a **célula parafolicular** ou **célula C**, é encontrada na tireóide ou fazendo parte do epitélio folicular, ou formando agrupamentos isolados entre os folículos tireoidianos (Figs. 20.26 a 20.28). Elas têm uma pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso, mitocôndrias alongadas e um grande complexo de Golgi. A característica mais notável destas células é a presença de numerosos grânulos medindo 100-180 nm de diâmetro

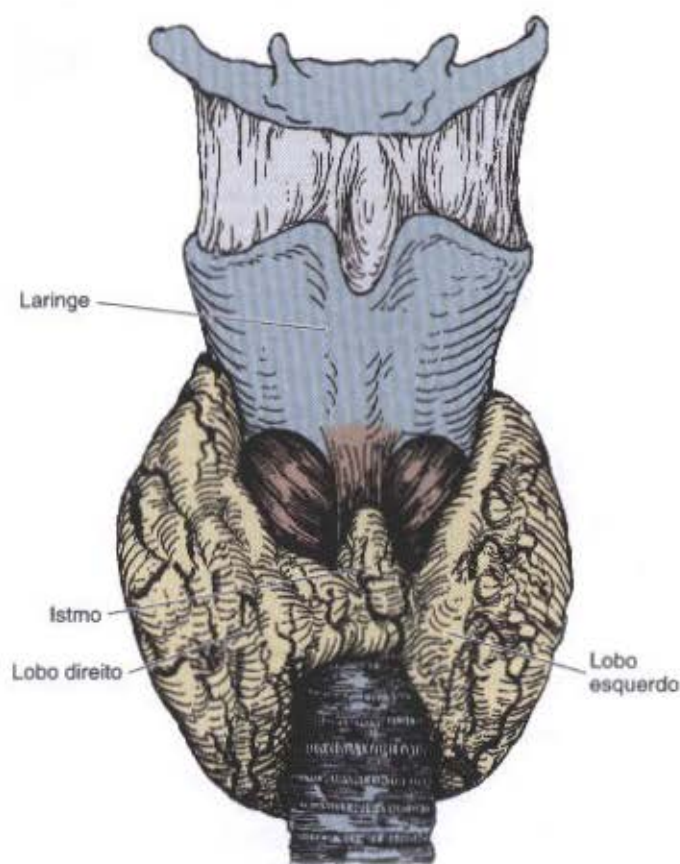
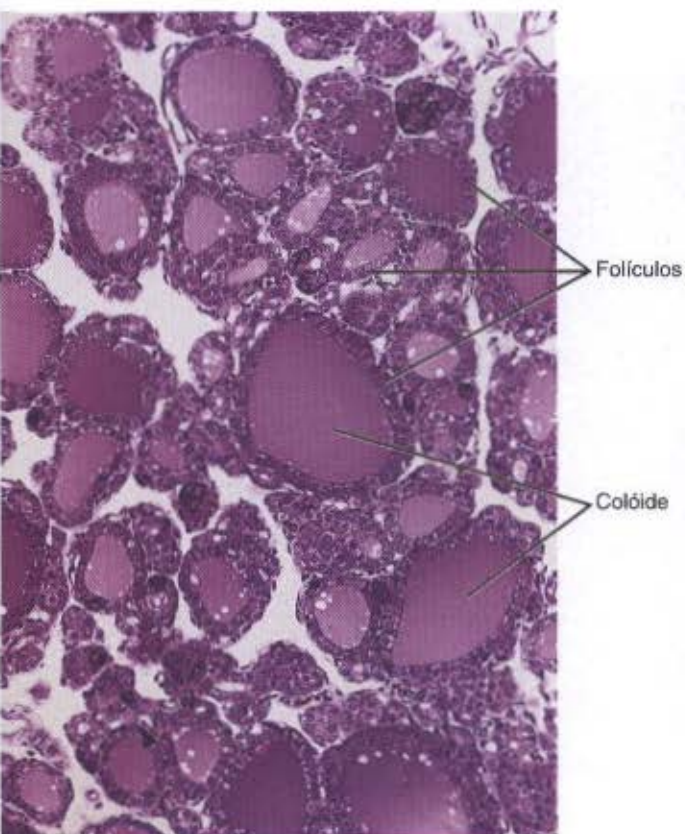



Fig. 20.25 A tireóide é formada por milhares de pequenas esferas chamadas folículos tireoidianos, preenchidos por colóide. Pararrosanilina-toluidina. Aumento pequeno.

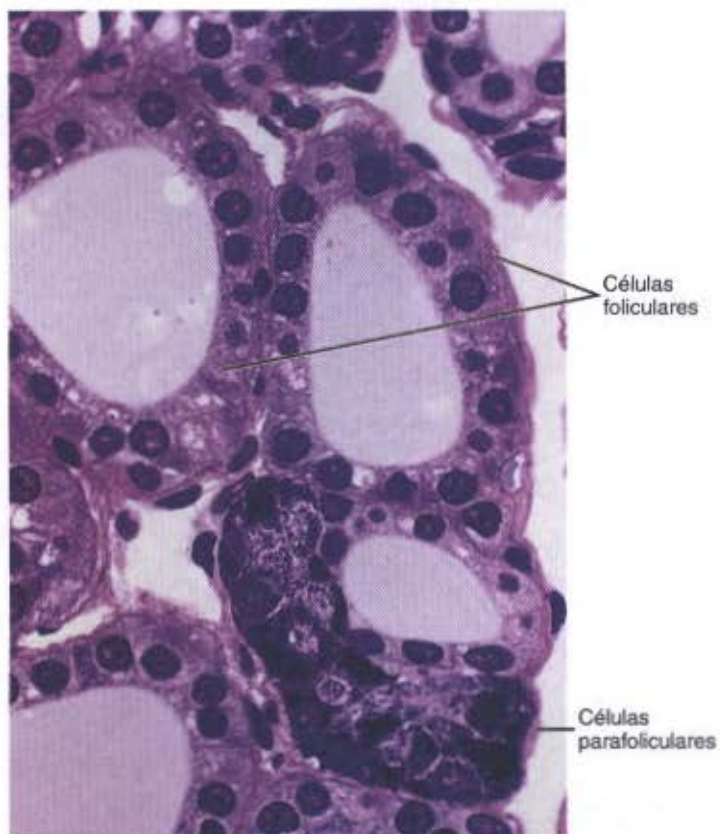



Fig. 20.26 Corte de uma tireóide mostrando os folículos formados por células foliculares e células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

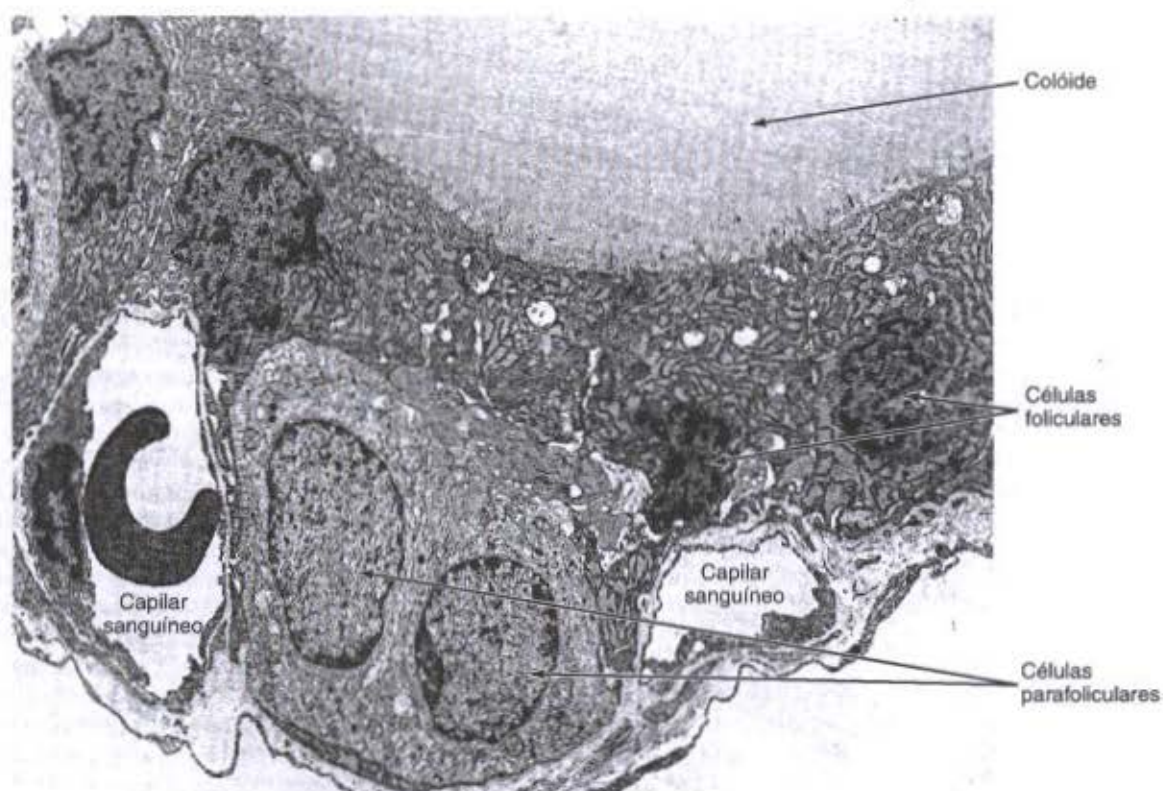



Fig. 20.27 Elétron-micrografia de tireóide mostrando células parafoliculares produtoras de calcitonina e parte de um folículo. Há dois capilares sanguíneos nesta figura.

Fig. 20.28 Micrografia eletrônica de uma célula produtora de calcitonina. Note os pequenos grânulos de secreção (Gr) e a escassez de retículo endoplasmático granular (REG). G, região de Golgi. Médio aumento.

(Fig. 20.28). Estes grânulos contêm um hormônio chamado calcitonina, sintetizado por estas células, cujo efeito principal é abaixar o nível de cálcio do plasma pela inibição de reabsorção de osso. A secreção de calcitonina é ativada por uma elevação da concentração de cálcio do plasma.

Controle da Produção de Hormônios Tireoidianos

A tireóide é a única glândula endócrina que acumula o seu produto de secreção em quantidade apreciável. Esse acúmulo é feito no colóide e calcula-se que, no homem, haja quantidade suficiente de hormônio dentro dos folículos para suprir o organismo por cerca de três meses. O colóide tireoidiano é constituído principalmente por uma glicoproteína de alto peso molecular (660 kDa), denominada **tireoglobulina**. A coloração do colóide folicular varia muito, podendo ser acidófila ou basófila. A tireoglobulina é PAS-positiva devido ao seu alto conteúdo de hidratos de carbono.

O principal mecanismo regulador do estado estrutural e funcional da glândula tireóide é o hormônio tireotrópico (TSH ou tireotropina) secretado pela *pars distalis* da hipófise. A membrana celular da porção basal das células foliculares é rica em receptores para tireotropina. O TSH estimula todas as etapas da produção de hormônios da tireóide. Os hormônios tireoidianos, por sua vez, inibem a síntese do TSH, estabelecendo-se um equilíbrio que mantém o organismo com quantidades adequadas de tiroxina e triiodotironina (Fig. 20.8). A secreção de tireotropina aumenta por exposição ao frio e diminuiu no calor e em resposta a estresse.

Síntese e Acúmulo de Hormônios nas Células Foliculares

A síntese e o acúmulo de hormônios tireoidianos ocorre em quatro etapas (Fig. 20.29): síntese de tireoglobulina, captação de iodeto do sangue, ativação de iodeto e iodação dos resíduos de tirosina de tireoglobulina.

1. A **síntese de tireoglobulina** é semelhante ao que ocorre em outras células exportadoras de proteínas, descritas no Cap. 4. Resumidamente, a síntese de proteína se dá no retículo endoplasmático granuloso, carboidrato é adicionado à proteína no interior das cisternas do retículo e no complexo de Golgi e o produto final, a tireoglobulina, é liberado de vesículas existentes na porção apical da célula para o lúmen do folículo.
2. A **captação de iodeto circulante** é realizada nas células foliculares por uma proteína situada na membrana basolateral das células foliculares que transporta dois íons simultaneamente (é um co-transportador ou *symporter*). Esta proteína, que movimenta simultaneamente sódio e iodeto, é chamada co-transportador de Na/I (NI *symporter* ou NIS). O iodo circulante tem um papel importante regulando a função da tireóide, pois baixos teores de iodo aumentam a quantidade de NIS, aumentando, assim, a sua captação e compensando a concentração mais baixa no plasma.
3. A **oxidação do iodeto** é feita enzimaticamente por uma peroxidase da tireóide e em seguida é transportado para a cavidade do folículo por um transportador de ânions chamado pendrina.
4. No interior do colóide ocorre a **iodação dos radicais de tirosila** da tireoglobulina, catalisada por peroxidase da tireóide. Deste modo são produzidos T3 e T4, mas eles

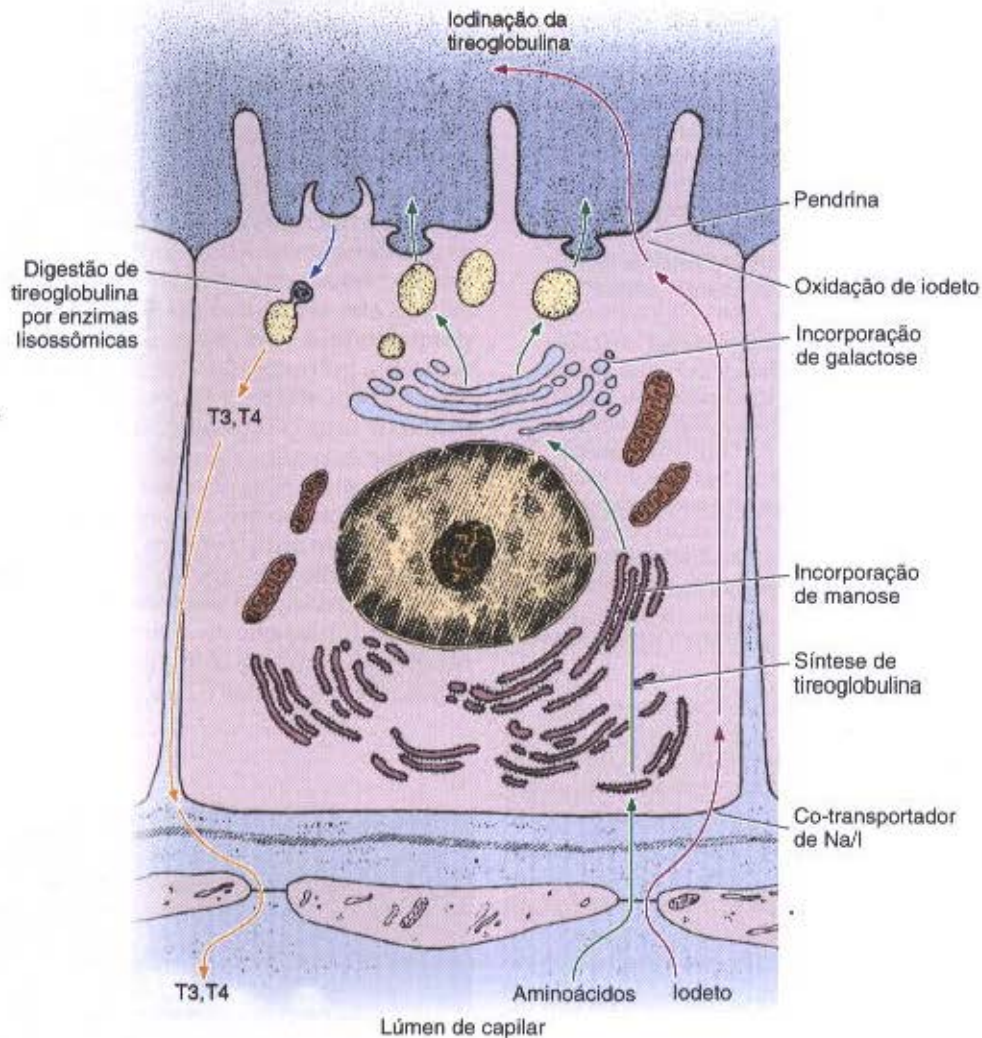



Fig. 20.29 Os processos de síntese e iodinação de tireoglobulina e sua absorção e digestão. Estes eventos podem acontecer simultaneamente na mesma célula.

não estão isolados, pois fazem parte da molécula maior de tireoglobulina à qual estão ligados.

Liberação de T3 e T4

Quando estimuladas por tireotropina, as células foliculares da tireóide captam colóide por meio de endocitose. O colóide é então digerido por enzimas lisossômicas, as ligações entre radicais iodinados e a molécula de tireoglobulina são quebradas por proteases e T4, T3, diiodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MIT) são liberadas no citoplasma. T4 e T3 cruzam livremente a membrana baso-lateral da célula e se difundem até os capilares sanguíneos. MIT e DIT não são secretadas no sangue, porque o seu iodo é removido enzimaticamente no citoplasma e os produtos desta reação enzimática — iodo e tirosina — são usados de novo pelas células foliculares. T4 (tiroxina) é mais abundante, constituindo cerca de 90% do hormônio circulante da tireóide, porém T3 exerce sua ação mais rapidamente e é mais potente.

A tiroxina tem um efeito gradual no organismo, estimulando a oxidação fosforilativa nas mitocôndrias, efeito dependente de síntese de mRNA. T3 e T4 aumentam o número de mitocôndrias e de suas cristas. Há também aumento da síntese e diminuição da degradação de proteínas mitocondriais. A maioria dos efeitos de hormônios tireoidianos é resultado da sua ação na taxa de metabolismo basal; eles aumentam a absorção de carboidratos no intestino e regulam o metabolismo de lipídios. Os hormônios tireoidianos também influenciam o crescimento do corpo e o desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida fetal.

Disfunções Tireoidianas

APLICAÇÃO MÉDICA

Uma dieta carente em iodo diminui a síntese de hormônios tireoidianos, causando hipotireoidismo. A menor taxa de T3 e T4 circulantes estimulam a secreção de TSH, que causa hipertrofia da tireóide, chamada de **bócio por deficiência de iodo** (bócio endêmico), de ampla ocorrência em algumas regiões do mundo.

O hipotireoidismo no adulto, o **mixedema**, pode ser o resultado de várias doenças da própria glândula tireóide ou pode ser secundário a deficiências da hipófise ou do hipotálamo. Doenças auto-imunes da tireóide prejudicam a sua função, com conseqüente hipotireoidismo. Na tireoidite de Hashimoto é possível detectar anticorpos contra tecido tireoidiano no sangue do paciente. Como é o caso de outras doenças auto-imunes, a doença de Hashimoto é mais comum em mulheres.

A deficiência tireoidiana em recém-nascidos pode levar a um hipotireoidismo chamado **cretinismo**, caracterizado por inadequado desenvolvimento físico e retardo mental.

Hipertireoidismo ou tireotoxicose pode ser causado por uma variedade de doenças tireoidianas, das quais a forma mais comum é a **doença de Graves**, ou **bócio exoftálmico**. Esta hiperfunção tireoidiana é devida a uma disfunção imunológica, com produção de imunoglobulina circulante que se liga aos receptores de tireotropina das células foliculares, e as conseqüências desta ligação se assemelham às causadas pela tireotropina. Pacientes com doença de Graves têm diminuição do peso corpóreo, nervosismo, protrusão dos olhos, astenia e ritmo cardíaco acelerado.

PARATIREÓIDES

São quatro pequenas glândulas, medindo 3 × 6 mm, com peso total de cerca de 0,4 g. Localizam-se mais comumente na face posterior da tireóide, nos pólos superiores e inferiores da glândula, geralmente na cápsula que reveste os lobos da tireóide, embora algumas vezes se situem no interior da glândula. Podem ser também encontradas no mediastino, próximo ao timo. Esta última localização se deve ao fato de as paratireóides e o timo se originarem de esboços embrionários muito próximos.

Cada paratireóide é envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. Dessa cápsula partem trabéculas para o interior da glândula, que são contínuas com as fibras reticulares que sustentam os grupos de células secretoras.

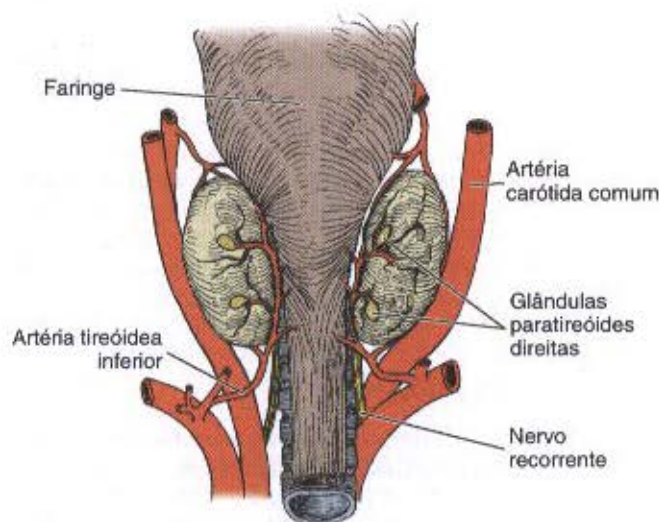



Fig. 20.30 As glândulas paratireóides humanas, em vista dorsal. (Redesenhado e reproduzido, com permissão, de Nordland em: *Surg Gynecol Obstet* 130;**51**:449; e de *Gray's Anatomy of the Human Body*, 29th ed. Goss CM [ed]. Lea & Febiger, 1973.)

Células da Paratireóide

O parênquima da paratireóide é formado por células epiteliais dispostas em cordões separados por capilares sanguíneos (Fig. 20.31). Há dois tipos de células na paratireóide: as **principais** e as **oxífilas**. As **células principais** são as predominantes e são menores, de forma poligonal, têm núcleo vesiculoso e citoplasma fracamente acidófilo; estas células são secretoras do hormônio das paratireóides, o **paratormônio**. A microscopia eletrônica mostra no seu citoplasma grânulos de secreção de contorno irregular, medindo 200 a 400 nm. Esses grânulos, cujo número varia muito de uma célula para outra, distribuem-se por todo o citoplasma, porém algumas vezes são mais numerosos na parte da célula voltada para um capilar sanguíneo.

Na espécie humana as **células oxífilas** aparecem por volta dos sete anos de idade e a partir daí aumentam progressivamente de número. São poligonais, porém maiores do que as principais, e seu citoplasma contêm muitos grânulos acidófilos que ao microscópio eletrônico se revelam serem mitocôndrias com numerosas cristas (Fig. 20.32). A função destas células é desconhecida.

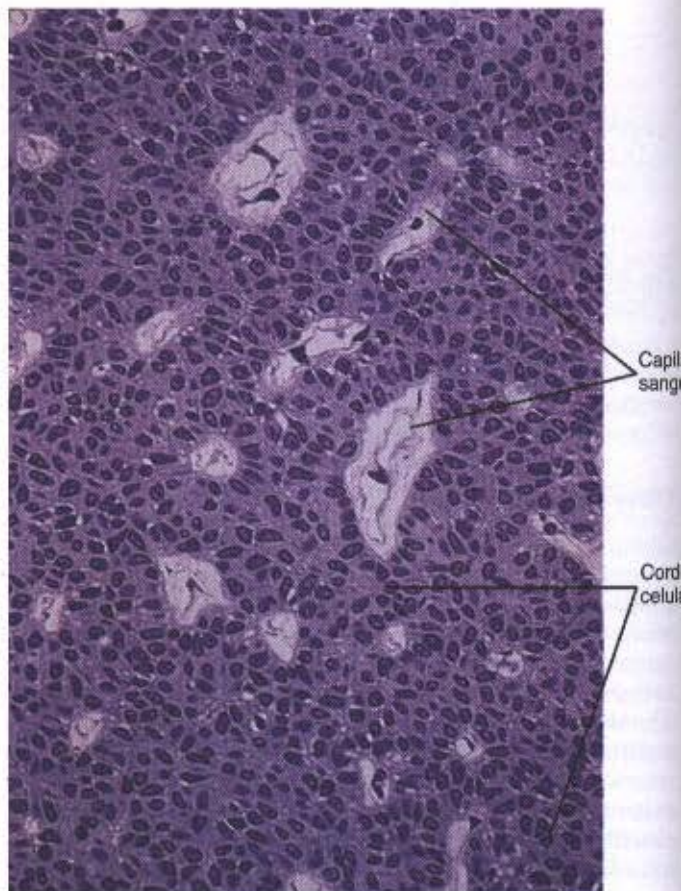



Fig. 20.31 Corte de uma paratireóide mostrando as células principais da glândula organizadas em cordões, separados por capilares sanguíneos. Aumento médio. HE.

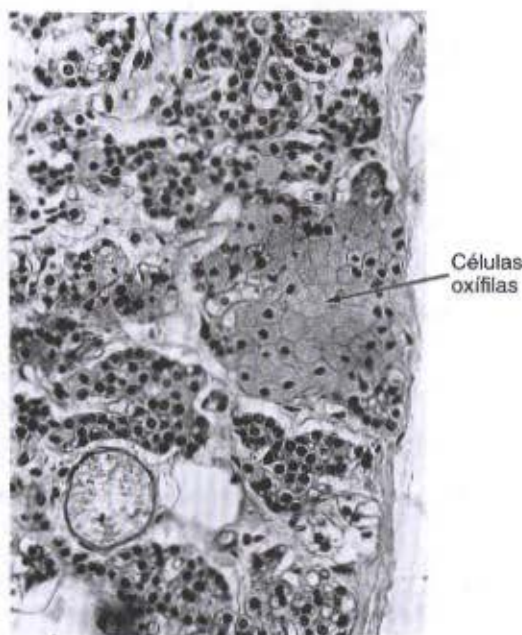



Fig. 20.32 Fotomicrografia de um corte de paratireóide. Note um grupo de grandes células oxífilas à direita. Médio aumento. (Cortesia de J. James.)

Ações do Paratormônio e Sua Interação com a Calcitonina

O hormônio da paratireóide ou **paratormônio** é uma proteína com massa molecular de 8.500 Da. O paratormônio se liga a receptores em osteoblastos. Este é um sinal para estas células produzirem um fator estimulante de osteoclastos que aumenta o número e a atividade dessas células, promovendo assim a reabsorção de matriz óssea calcificada e a liberação de Ca^{2+} no sangue. Por outro lado, o aumento da concentração de Ca^{2+} suprime a produção de hormônio da paratireóide. A calcitonina produzida na glândula tireóide também influencia os osteoclastos, inibindo tanto sua ação de reabsorção de osso como a liberação de Ca^{2+}, diminuindo a concentração deste íon no plasma e estimulando a osteogênese, tendo, portanto, ação oposta à do paratormônio. A ação conjunta de ambos os hormônios é um mecanismo redundante para regular de maneira precisa o nível de Ca^{2+} no sangue, um fator importante para o funcionamento de vários tecidos e órgãos.

Além de aumentar a concentração de Ca^{2+} plasmático, o hormônio da paratireóide reduz a concentração de fosfato no sangue. Este efeito resulta da atividade do paratormônio em células dos túbulos renais, diminuindo a reabsorção de fosfato e aumentando sua excreção na urina. O paratormônio aumenta indiretamente a absorção de Ca^{2+} no trato digestivo, estimulando a síntese de vitamina D, que é necessária para esta absorção. A secreção das células da paratireóide é regulada pelos níveis sanguíneos de Ca^{2+}.

APLICAÇÃO MÉDICA

No **hiperparatireoidismo** diminui a concentração de fosfato no sangue e aumenta a de Ca^{2+}. Esta condição freqüentemente produz depósitos patológicos de cálcio em vários órgãos, como rins e artérias. A doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo, caracterizada por um número aumentado de osteoclastos e múltiplas cavidades ósseas, é conhecida como **osteíte fibrosa cística**. Ossos de pacientes com esta doença são mais frágeis e mais propensos a sofrerem fraturas.

No **hipoparatireoidismo** estão aumentadas as concentrações de fosfato no sangue e diminuídas as de Ca^{2+}. Os ossos ficam mais densos e mais mineralizados. A menor concentração de Ca^{2+} no sangue causa contrações espasmódicas dos músculos esqueléticos e convulsões generalizadas, uma condição chamada de **tetania**. Estes sintomas se devem à excitabilidade aumentada do sistema nervoso, devido à falta de Ca^{2+} no sangue. Os pacientes com hipoparatireoidismo são tratados com sais de cálcio e vitamina D.

GLÂNDULA PINEAL

Também chamada **epífise**, é uma pequena glândula que mede 5 por 8 mm e pesa cerca de 150 mg. Localiza-se na extremidade posterior do terceiro ventrículo, sobre o teto do diencéfalo, com o qual está conectada por um curto pedúnculo.

A pineal é revestida externamente pela pia-máter, da qual partem septos de tecido conjuntivo (contendo vasos sanguíneos e fibras nervosas não-mielinizadas) que penetram na glândula, dividindo-a em lóbulos de formas irregulares.

Na pineal predominam dois tipos celulares, **pinealócitos** e **astrócitos**. Em cortes corados por HE, os pinealócitos são vistos com um citoplasma levemente basófilo e grandes núcleos de perfil irregular ou lobados contendo nucléolos bastante evidentes. Constituem 95% das células da pineal. A impregnação por sais de prata (segundo o método de Del Rio Hortega) mostra que os pinealócitos possuem numerosas e longas ramificações com as extremidades dilatadas. Estas células produzem melatonina e alguns peptídios ainda mal definidos.

Entre os pinealócitos observam-se núcleos alongados e mais fortemente corados, pertencentes aos **astrócitos**. Como no tecido nervoso, os astrócitos possuem prolongamentos e grande quantidade de filamentos intermediários.

Inervação

Os axônios perdem seus envoltórios de mielina quando penetram na pineal e terminam entre os pinealócitos, estabelecendo sinapses com alguns deles. As terminações axonais contêm um grande número de pequenas vesículas que contêm norepinefrina. Serotonina também está presente nos pinealócitos e nos terminais nervosos simpáticos.

Papel da Pineal no Controle de Ciclos Biológicos

A pineal está envolvida no controle dos biorritmos circadianos (que duram cerca de 24 h) e sazonais (relacionados à estação do ano). A pineal responde a estímulos luminosos recebidos pela retina, os quais são transmitidos ao córtex cerebral e retransmitidos à pineal por nervos do sistema simpático. Sua resposta consiste em secretar melatonina e vários peptídios, cuja quantidade na circulação aumenta muito durante o período de escuridão de um ciclo diário de 24

horas. Estas moléculas, por sua vez, promovem mudanças rítmicas nas atividades secretoras das gônadas e de vários outros órgãos. A glândula pineal é então um transdutor neuroendócrino, convertendo impulsos nervosos em modificações de níveis de produção de hormônios.

Areia cerebral é o nome que se dá aos depósitos de fosfato e carbonato de cálcio encontrados normalmente na pineal de adultos e que aumentam de quantidade com o passar do tempo. Estas concreções se localizam na matriz extracelular do tecido conjuntivo. Sendo rádio-opacas, tornam a pineal bem visível nas radiografias, servindo como ponto de referência em radiografias do crânio. A calcificação da pineal não impede sua atividade, porque mesmo na idade avançada, quando o acúmulo de concreções é maior, a glândula funciona normalmente, a julgar pelas substâncias ativas e enzimas nela presentes.

BIBLIOGRAFIA

Hipófise

Bhatnagar AS (editor): *The Anterior Pituitary Gland.* Raven Press, 1983.

Braunwald E et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, 2001.

Pelletier G et al: Identification of human anterior pituitary cells by immunoelectron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;**46**:534.

Reichlin S (editor): *The Neurohypophysis: Physiological and Clinical Aspects.* Plenum, 1984.

Adrenais

Braunwald E et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, 2001.

Christy NP (editor): *The Human Adrenal Cortex.* Harper & Row, 1971.

James VHT (editor): *The Adrenal Gland.* Raven Press, 1979.

Neville AM, O'Hare MJ: *The Human Adrenal Cortex.* Springer-Verlag, 1982.

Ilhotas de Langerhans

Cooperstein SJ, Watkins D (editors): *The Islets of Langerhans.* Academic Press, 1981.

Gruppuso PA: Familial hyperproinsulinemia due to proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *New Engl J Med* 1984; **629**:311.

Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 19th ed. Appleton & Lange, 1999.

Orci L et al: The insulin factory. *Sci Am* 1988;**259**:85.

Tireóide

Braunwald E et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, 2001.

Dunn JT, Dunn AD: Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;**11**:407.

Kohn LD et al: Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. *Trends Endocrinol Metab* 2001;**12**:10.

Nilsson M: Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**:13.

Nunez EA, Gershon MD: Cytophysiology of thyroid parafollicular cells. *Int Rev Cytol* 1978;**52**:1.

Glândulas Paratireóides

Gaillard PJ et al (editors): *The Parathyroid Glands.* Univ of Chicago Press, 1965.

Glândula Pineal

Sugden D: Melatonin: binding site characteristics and biochemical and cellular responses. *Neurochem Int* 1994;**24**:147.

Tapp E, Huxley M: The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J Pathol* 1972;**108**:137.

21

Aparelho Reprodutor Masculino

O aparelho reprodutor masculino é composto dos testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis. A função dupla do testículo é produzir hormônios e espermatozóides. Apesar de a testosterona ser o principal hormônio produzido nos testículos, tanto a testosterona como seu metabólito, a diidrotestosterona, são necessários para a fisiologia do homem. A testosterona é importante para a espermatogênese, para a diferenciação sexual durante o desenvolvimento embrionário e fetal e para o controle da secreção de gonadotropinas. A diidrotestosterona age em muitos órgãos e tecidos do corpo (por exemplo, músculos, padrão da distribuição dos pêlos e crescimento de cabelo) durante a puberdade e a vida adulta.

Os ductos genitais e as glândulas acessórias produzem secreções que, auxiliadas por contração de músculo liso, transportam os espermatozóides para o exterior. Estas secreções também fornecem nutrientes para os espermatozóides enquanto eles permanecem no aparelho reprodutor masculino. Os espermatozóides e as secreções dos ductos genitais e glândulas acessórias compõem o **sêmen**, que é introduzido pelo pênis no trato reprodutor feminino.

TESTÍCULOS

Cada testículo é envolvido por uma grossa cápsula de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea**. A túnica albugínea é espessada na superfície dorsal dos testículos para formar o **mediastino** do testículo, do qual partem septos fibrosos. Estes penetram no testículo dividindo-o em

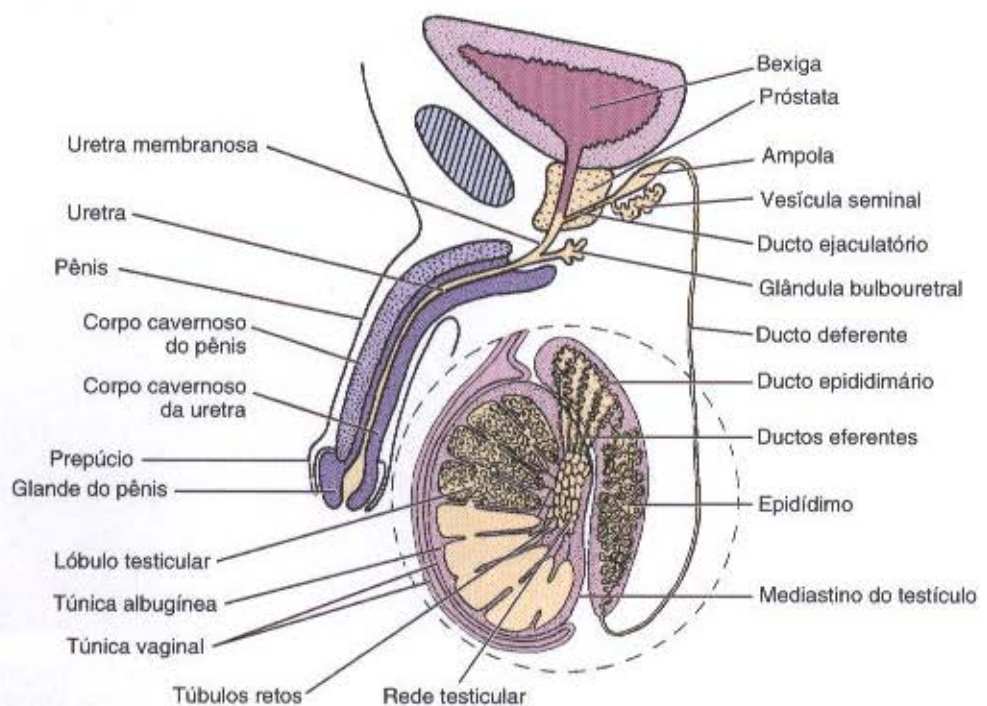



Fig. 21.1 Esquema geral do aparelho reprodutor masculino. O testículo e o epidídimo estão representados em aumento diferente do de outros componentes.

aproximadamente 250 compartimentos piramidais chamados **lóbulos do testículo** (Fig. 21.1). Estes septos são incompletos e freqüentemente há intercomunicação entre os lóbulos. Cada lóbulo é ocupado por um a quatro **túbulos seminíferos** que se alojam como novelos dentro de um tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sangüíneos e linfáticos, nervos e **células intersticiais (células de Leydig)**. Os túbulos seminíferos produzem as células reprodutoras masculinas, os espermatozóides, enquanto as células intersticiais secretam andrógeno testicular.

Os testículos se desenvolvem retroperitonealmente na parede dorsal da cavidade abdominal. Durante o desenvolvimento fetal eles migram e se alojam dentro da bolsa escrotal e ficam suspensos na extremidade do cordão espermático. Por causa da migração, cada testículo arrasta consigo um saco de membrana serosa, a **túnica vaginal** (Fig. 21.1), derivada do peritônio. Esta túnica consiste em uma camada parietal exterior e uma camada visceral interna, que recobrem a túnica albugínea nas porções laterais e anterior do testículo. O escroto tem um papel importante na manutenção dos testículos a uma temperatura abaixo da temperatura abdominal.

Túbulos Seminíferos

Os espermatozóides são produzidos nos túbulos seminíferos. Cada testículo tem 250 a 1.000 túbulos seminíferos que medem 150-250 μm de diâmetro e 30-70 cm de comprimento cada um, sendo o comprimento combinado dos túbulos de um testículo de aproximadamente 250 m. Os túbulos são enovelados, iniciam em fundo cego e terminam em curtos tubos conhecidos por **túbulos retos**. Estes conectam os túbulos seminíferos com um labirinto de canais anastomosados, revestidos por um epitélio simples pavimentoso ou cúbico, constituindo a **rede testicular**, que se localiza em um espessamento da albugínea. Em continuação, aproximadamente 10-20 **ductos eferentes** conectam a rede testicular à porção cefálica do epidídimo (Fig. 21.1).

Os túbulos seminíferos são formados por uma parede chamada **epitélio germinativo** ou **epitélio seminífero**, que é envolvida por uma lâmina basal e por uma bainha de tecido conjuntivo formado de algumas camadas de fibroblastos (Fig. 21.2). A camada mais interna, aderida à lâmina basal, consiste em **células mióides** achatadas e contráteis e que têm características de células musculares lisas (Fig. 21.3). As células intersticiais ou de Leydig ocupam a maior parte do espaço entre os túbulos seminíferos (Figs. 21.2 e 21.3).

O epitélio seminífero consiste em dois tipos de células: **células de Sertoli** e células que constituem a **linhagem espermatogênica** (Fig. 21.4). Estas últimas se dispõem em 4-8 camadas e sua função é produzir espermatozóides. A produção de espermatozóides é chamada **espermatogênese**, um processo que inclui divisão celular por mitose e meiose e a diferenciação final em espermatozóides, chamada **espermiogênese**.

Espermatogênese

O processo começa com uma célula germinativa primitiva, a **espermatogônia**, que é uma célula relativamente

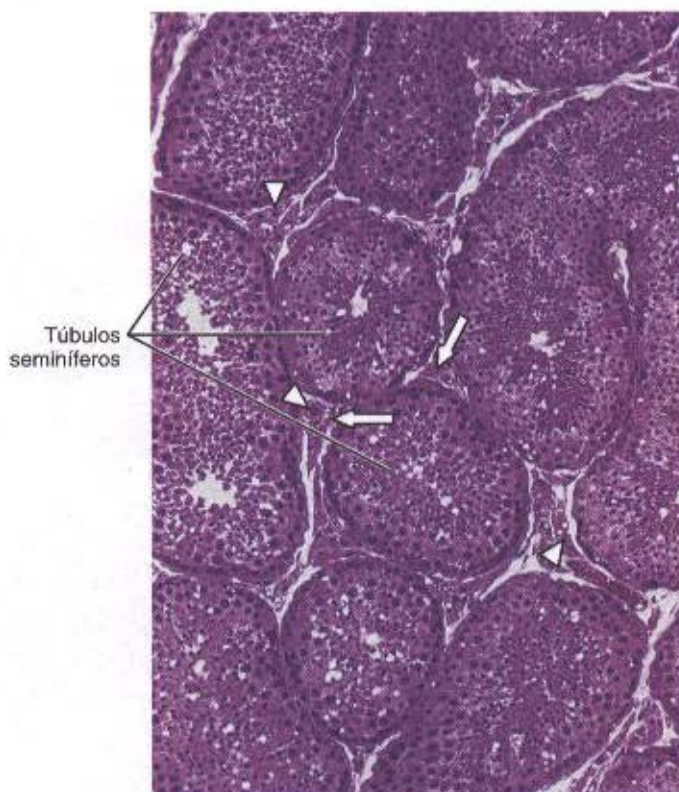



Fig. 21.2 Corte de testículo evidenciando túbulos seminíferos e tecido conjuntivo frouxo entre os túbulos (setas) contendo vasos, nervos e células intersticiais (de Leydig) (cabeças de setas). Pararrosanilina-toluidina. Pequeno aumento.

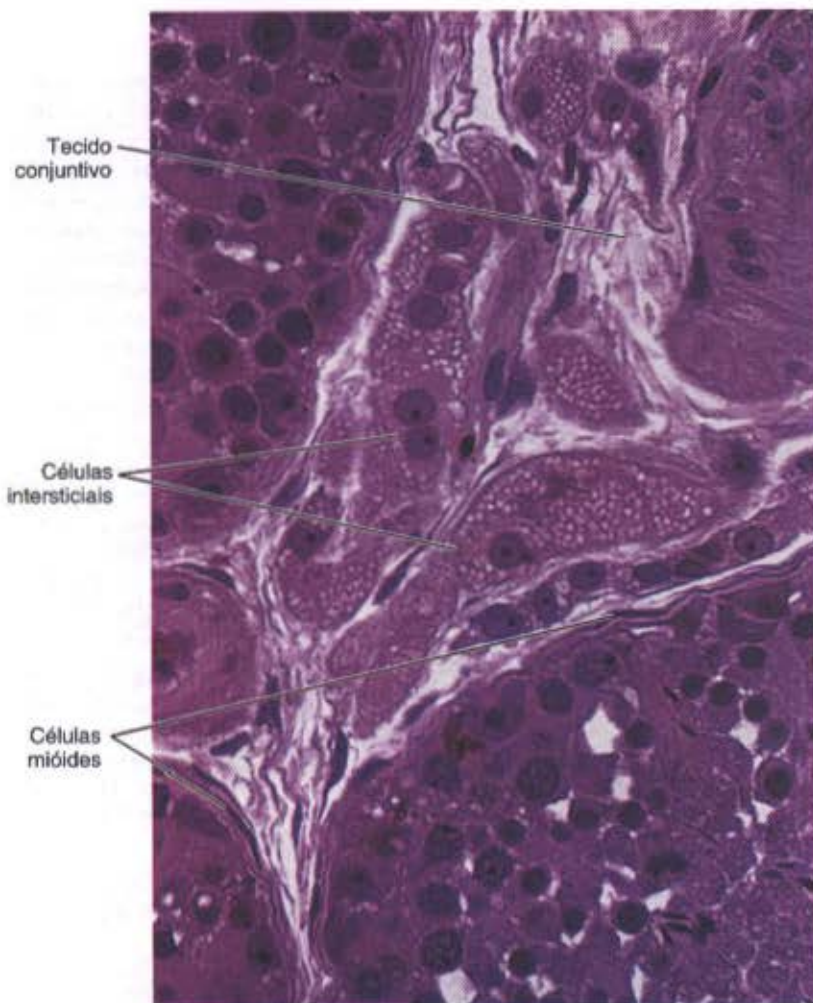



Fig. 21.3 Túbulos seminíferos envolvidos por células mióides. Os espaços entre os túbulos contêm tecido conjuntivo e células intersticiais. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

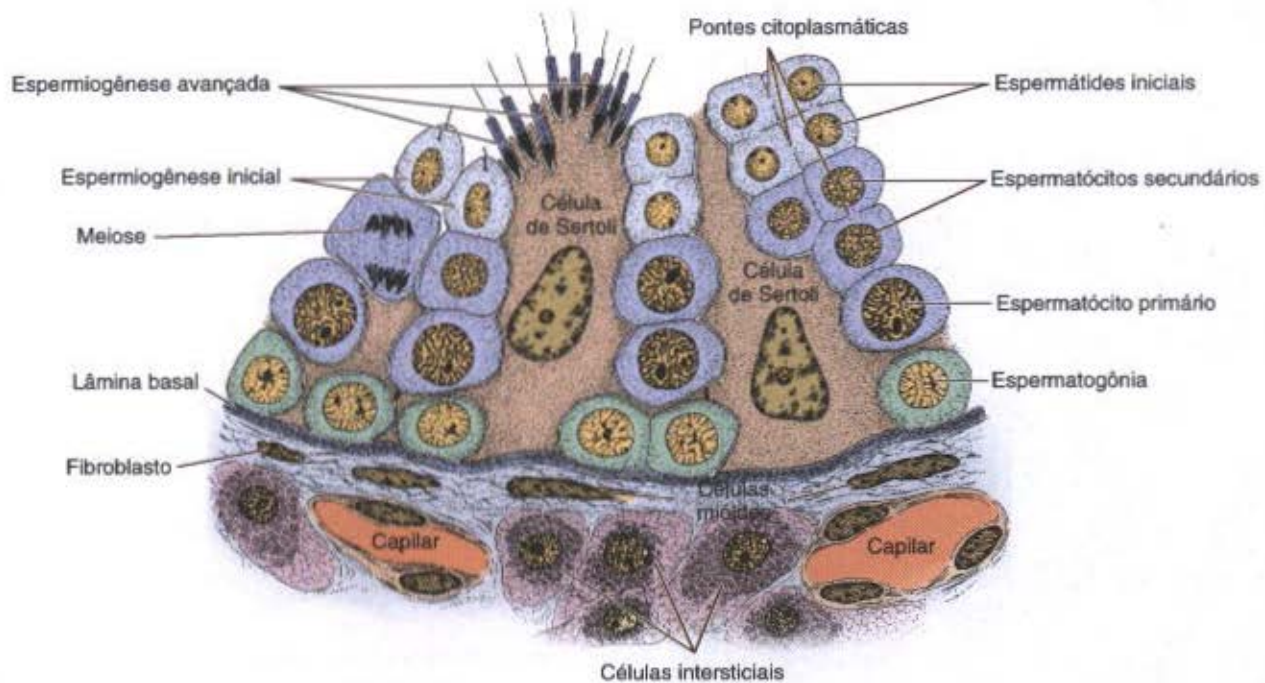



Fig. 21.4 Esquema ilustrando uma porção de um corte de túbulo seminífero. O epitélio seminífero é formado de duas populações celulares: as células da linhagem espermatogênica e as células de Sertoli. Em torno do túbulo há uma camada de células mióides além de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células intersticiais.

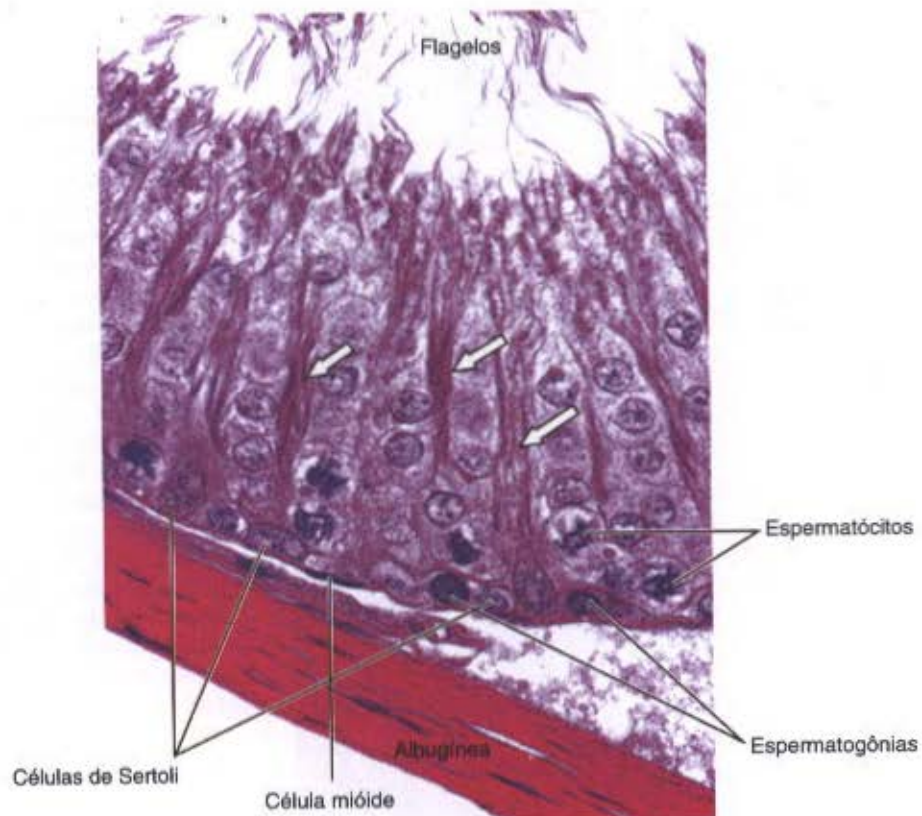



Fig. 21.5 Parte da parede de um túbulo seminífero com seus vários componentes. Observe conjuntos de espermátides alojadas no citoplasma de células de Sertoli (setas). HE. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

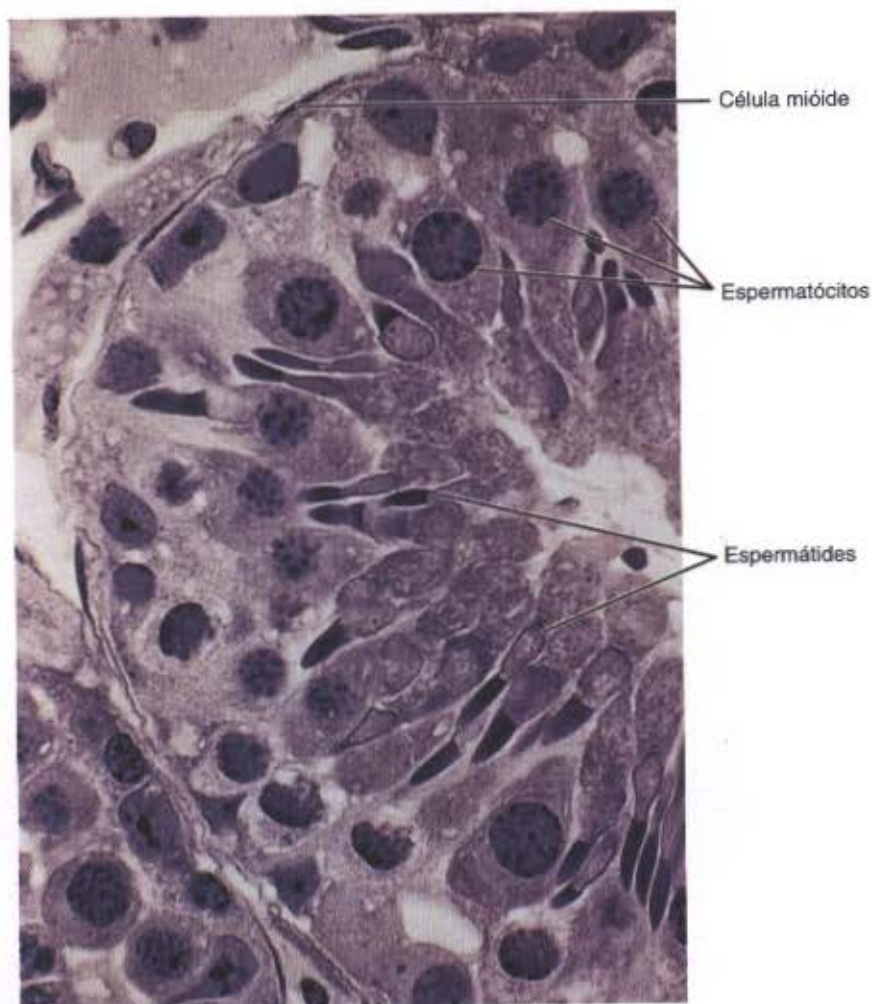



Fig. 21.6 Espermatócitos e espermátides no epitélio seminífero. Picro-sirius-hematoxilina. Grande aumento.

pequena, medindo aproximadamente 12 µm de diâmetro, situada próxima à lâmina basal do epitélio (Figs. 21.4 a 21.6). Por ocasião da puberdade as espermatogônias começam a se dividir por mitose e produzem sucessivas gerações de células. As células-filhas podem seguir dois caminhos: elas podem continuar se dividindo, mantendo-se como células-tronco de outras espermatogônias. Estas são chamadas **espermatogônias de tipo A**. O segundo caminho das células-filhas é diferenciarem-se durante sucessivos ciclos de divisão para se tornarem **espermatogônias de tipo B** (Fig. 21.7). Estas são as células progenitoras que se diferenciarão em **espermatócitos primários** (Fig. 21.7). O espermatócito primário tem 46 cromossomos (44 + XY) e 4N de DNA. (N denota o conjunto haplóide de cromossomos [23 em humanos] ou a quantidade de DNA deste conjunto). Logo após sua formação, os espermatócitos primários entram na prófase da primeira divisão meiótica. Como esta prófase dura cerca de 22 dias, a maioria dos espermatócitos encontrados nos cortes estará nesta fase. Os espermatócitos primários são as maiores células da linhagem espermatogênica e são caracterizados pela presença de cromossomos nos seus núcleos e pela sua localização próxima à lâmina basal (Figs. 21.5, 21.6 e 21.8).

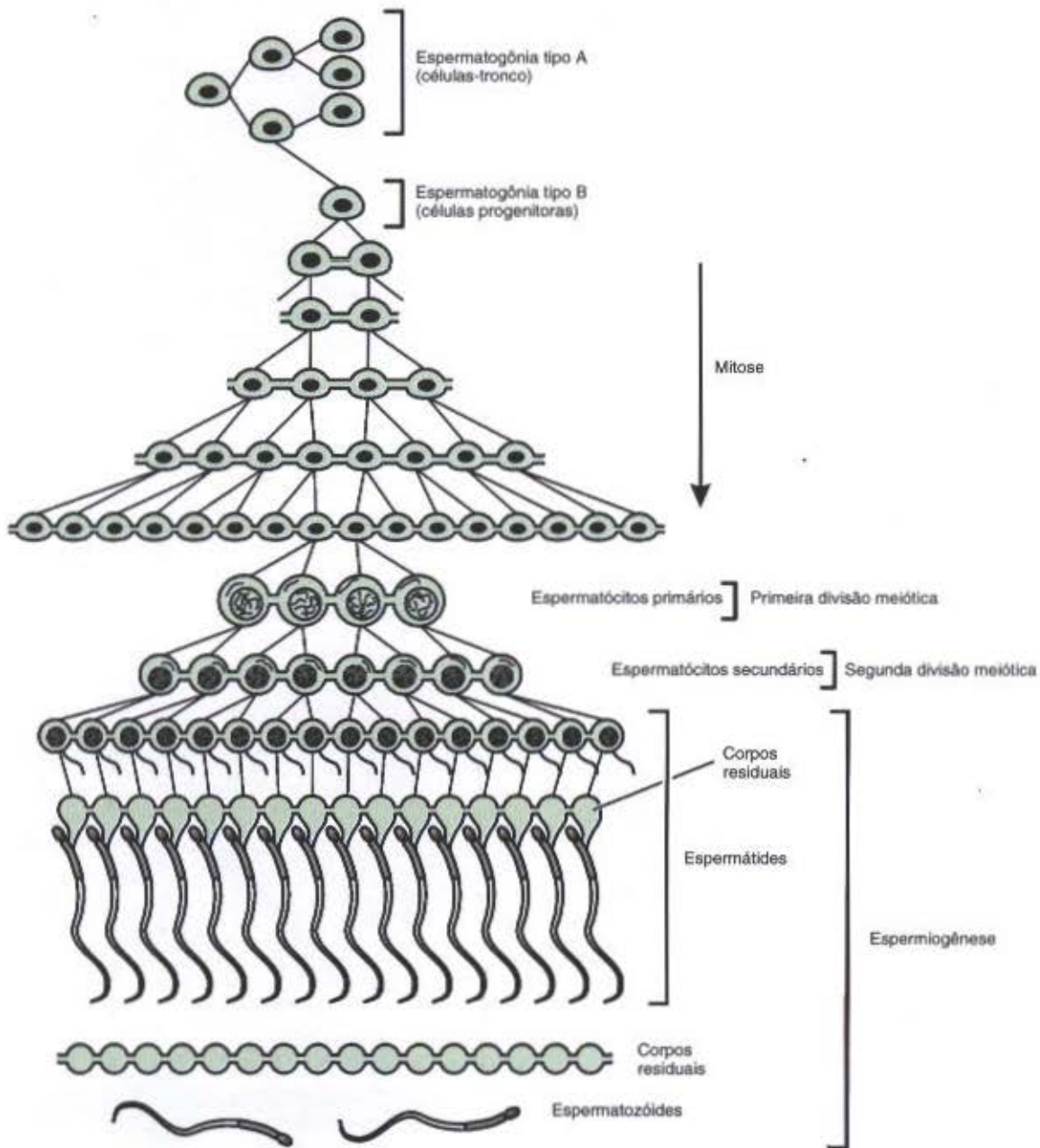



Fig. 21.7 Desenho esquemático mostrando a natureza clonal das células germinativas. Inicialmente, só as espermatogônias tipo A se dividem, produzindo células-filhas que continuam a se dividir. Algumas de suas células-filhas ficam comprometidas com a diferenciação em espermatogônias tipo B e não se separam nas divisões sucessivas, permanecendo presas por pontes citoplasmáticas. Estas células voltam a ser individualizadas após a perda dos corpos residuais e a maturação completa dos espermatozóides.

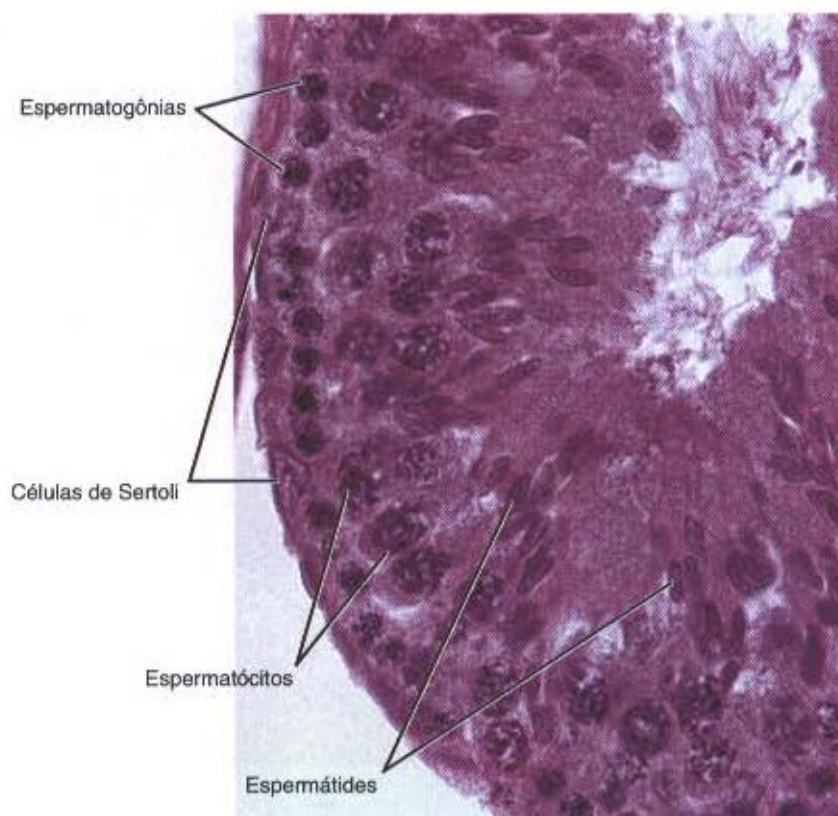



Fig. 21.8 Alguns componentes do epitélio germinativo. HE. Grande aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

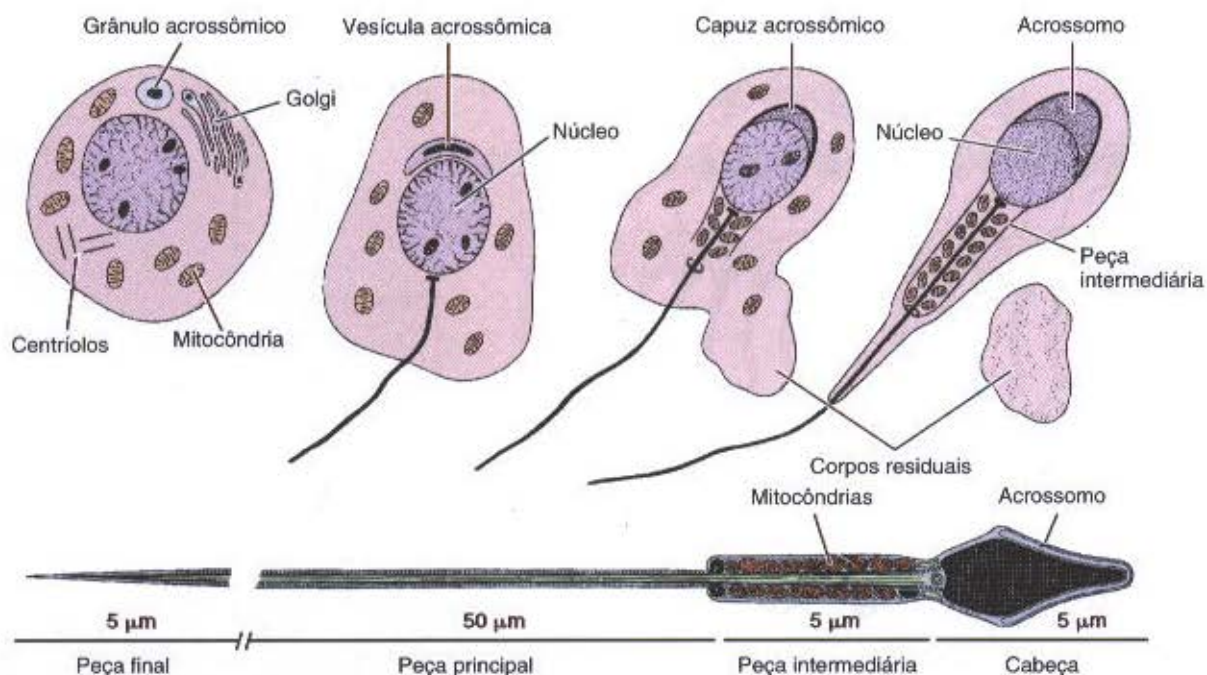



Fig. 21.9 Acima: Desenho esquemático mostrando as principais modificações pelas quais passam as espermátides durante a espermiogênese. **Abaixo:** Principais partes de um espermatozóide maduro.

Desta primeira divisão meiótica surgem duas células menores chamadas **espermatócitos secundários** (Figs. 21.4 e 21.7), que têm somente 23 cromossomos (22 + X ou 22 + Y). A diminuição de número (de 46 a 23) é acompanhada por uma redução na quantidade de DNA por célula (de 4N a 2N). Espermatócitos secundários são difíceis de observar em cortes de testículo porque estas células permanecem um tempo muito curto em interfase e logo entram na segunda divisão meiótica, que também é rápida. A divisão de cada espermatócito secundário resulta em duas células, as **espermátides** (Fig. 21.7). Pelo fato de não haver uma fase S (de síntese de DNA) entre a primeira e a segunda divisão da meiose, a quantidade de DNA por célula nesta segunda divisão é reduzida pela metade, formando células que contêm 23 cromossomos e são haplóides (1N). A meiose resulta então na formação de células com um número haplóide de cromossomos, o qual retorna ao número diplóide normal com a fertilização.

Espermiogênese

Espermiogênese é o nome da fase final de produção de espermatozóides, processo pelo qual as espermátides se transformam em espermatozóides, células altamente espe-

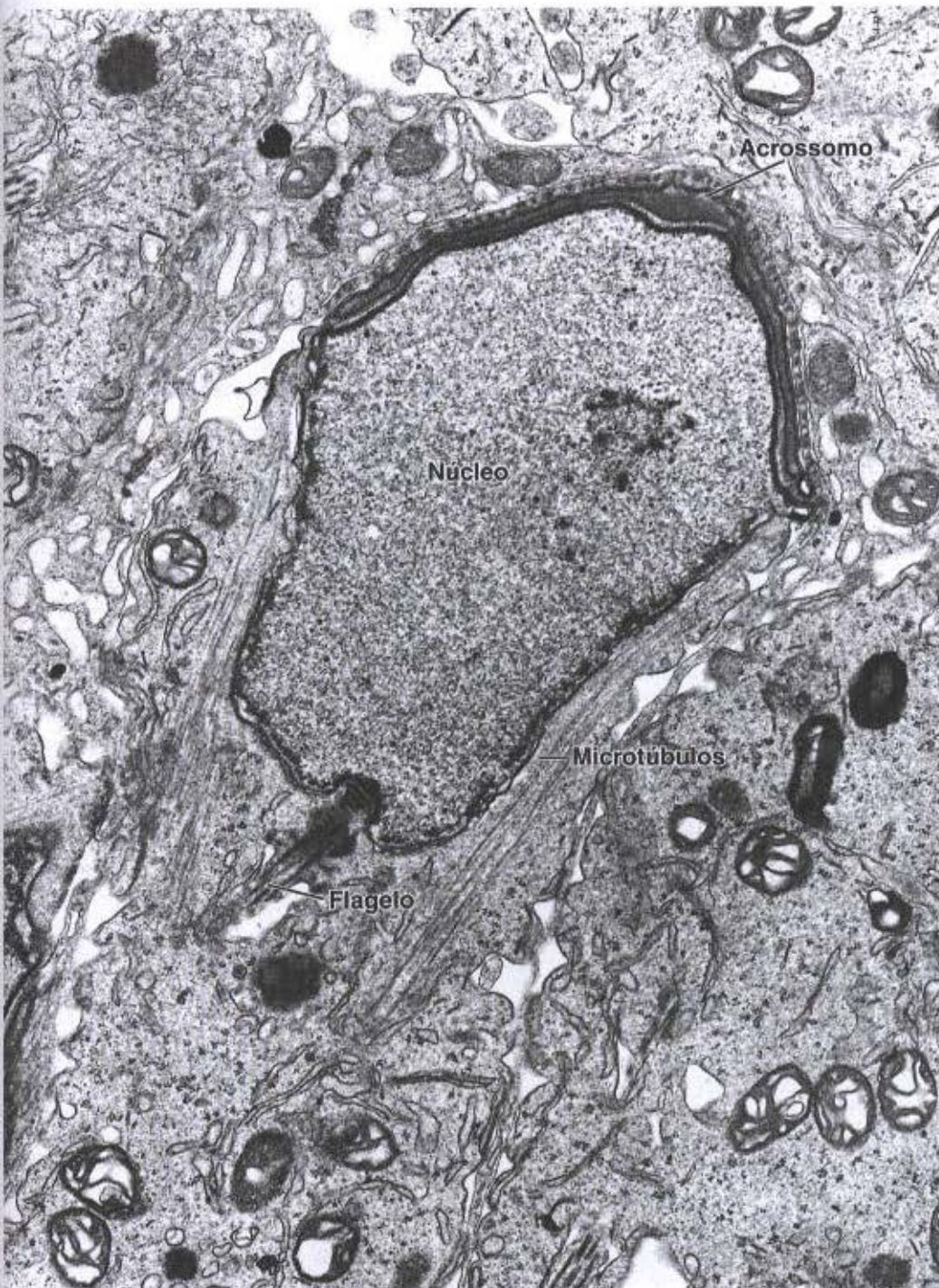



Fig. 21.10 Elétron-micrografia mostrando uma espermátide com seu núcleo parcialmente recoberto pelo acrossomo e o flagelo emergindo do pólo oposto. Aumento médio. (Cortesia de K.R. Porter.)

cializadas para transferir o DNA masculino ao ovócito. Nenhuma divisão celular ocorre durante este processo.

As espermátides podem ser distinguidas pelo seu pequeno tamanho (7-8 μm de diâmetro) e por núcleos com porções variadas de cromatina condensada. A sua posição dentro dos túbulos seminíferos é perto do lúmen (Figs. 21.4 a 21.6 e 21.8). A espermiogênese é um processo complexo que inclui a formação do acrossomo, condensação e alongamento do núcleo, desenvolvimento do flagelo e a perda da maior parte do citoplasma. O resultado final é o espermatozóide maduro que é liberado no lúmen do túbulo seminífero. A espermiogênese pode ser dividida em três etapas:

ETAPA DO COMPLEXO DE GOLGI

O citoplasma das espermátides contém um complexo de Golgi bastante desenvolvido (Fig. 21.9). Pequenos grânulos PAS-positivos chamados **grânulos pró-acrossômicos** acumulam-se no complexo de Golgi. Eles depois se fundem para formar um único **grânulo acrossômico** no interior de uma vesícula limitada por membrana, chamada **vesícula acrossômica** (Fig. 21.9). Os centríolos migram para perto da superfície da célula, em posição oposta ao acrossomo que está se formando. Os centríolos migram de volta para perto do núcleo, ao mesmo tempo em que começa a se formar o axonema do flagelo, que se move juntamente com os centríolos.

ETAPA DO ACROSSOMO

A vesícula e o grânulo acrossômico se estendem sobre a metade anterior do núcleo como um capuz e passam a ser chamados de **acrossomo** (Figs. 21.9 e 21.10). Este contém várias enzimas hidrolíticas, como hialuronidase, neuraminidase, fosfatase ácida e uma protease que tem atividade semelhante à da tripsina. O acrossomo, portanto, assemelha-se a um lisossomo. As enzimas são capazes de dissociar as células da *corona radiata* e de digerir a zona pelúcida, estruturas que envolvem os ovócitos. Quando os espermatozóides encontram um ovócito, vários pontos da membrana externa do acrossomo se fundem com a membrana citoplasmática do espermatozóide, liberando as enzimas acrossômicas no espaço extracelular. Este processo, chamado **reação acrossômica**, é um dos primeiros passos da fertilização.

Durante esta etapa da espermiogênese o núcleo das espermátides é orientado para a base do túbulo seminífero e o axonema se projeta em seu lúmen. Além disso, o núcleo se torna mais alongado e condensado. Um dos centríolos forma o **flagelo**, enquanto mitocôndrias se acumulam ao redor da porção proximal do flagelo, onde são gerados os movimentos do espermatozóide (Fig. 21.9).

A disposição das mitocôndrias é outro exemplo da concentração destas organelas em locais relacionados a movimento celular e alto consumo de energia. O movimento flagelar é resultado da interação entre microtúbulos, ATP e dineína, uma proteína com atividade de ATPase.

APLICAÇÃO MÉDICA

A **síndrome dos cílios imóveis** é caracterizada por espermatozóides imóveis e infertilidade. É devida à falta de dineína ou de outras proteínas requeridas para a motilidade ciliar e flagelar. Esta disfunção é normalmente acompanhada de infecções respiratórias crônicas, causadas pela menor motilidade dos cílios das células do epitélio respiratório.

ETAPA DE MATURAÇÃO

Uma parte do citoplasma das espermátides é desprendida, formando os chamados corpos residuais, que são fagocitados pelas células de Sertoli, e os espermatozóides são liberados no lúmen do túbulo. Espermatozóides maduros podem ser vistos nas Figs. 21.9 e 21.11.

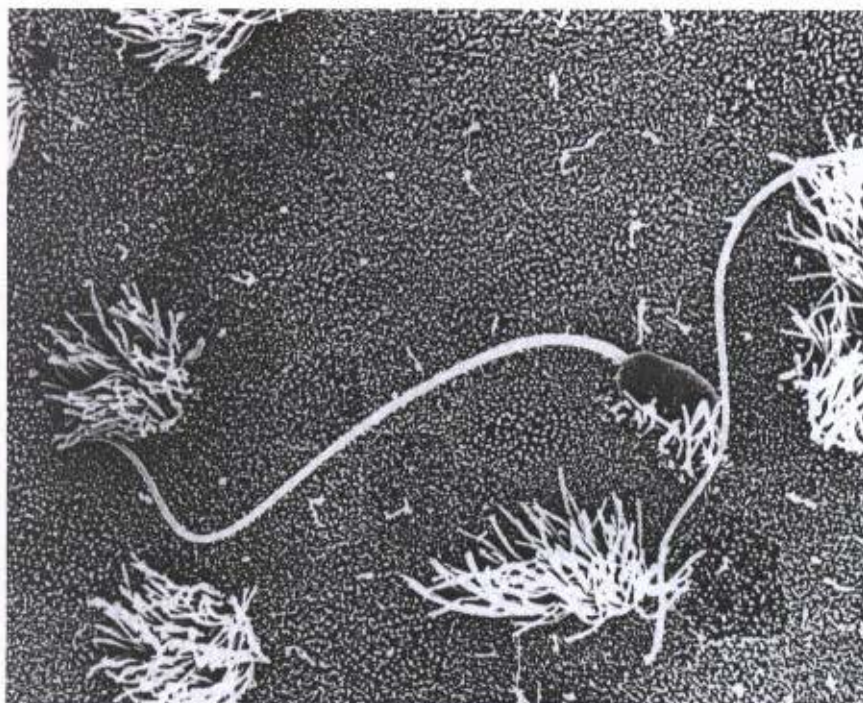



Fig. 21.11 Espermatozóides na cavidade uterina de um roedor, observados por microscopia eletrônica de varredura. Os tufos são cílios de células ciliadas da mucosa uterina. (Reproduzido com permissão de Motta P, Andrews PM, Porter KR.: *Microanatomy of Cells and Tissue Surfaces: An Atlas of Scanning Electron Microscopy*. Lea & Febiger, 1977. Società Editrice Libraria, protegido por direitos autorais [Milan].) Aumento médio.

A Natureza Clonal das Células Germinativas

As células-filhas resultantes das divisões das espermatogônias de tipo A se separam até que uma destas células se torne comprometida para se transformar em uma espermatogônia de tipo B. A partir desse momento, as células que resultam da divisão dessas células não se separam completamente, mas permanecem unidas por pontes citoplasmáticas (Fig. 21.7). Estas pontes intercelulares permitem a comunicação entre os espermatócitos primários e secundários e espermátides derivados de uma única espermatogônia e podem coordenar a sucessão de eventos da espermatogênese. Este detalhe pode ser importante para entender o ciclo do epitélio de seminíferos (descrito adiante). Quando o processo de maturação das espermátides é completado, a perda de citoplasma e das pontes citoplasmáticas leva à separação das espermátides.

Os espermatozóides liberados no lúmen dos túbulos são transportados ao epidídimo em um meio apropriado, o **fluido testicular**, produzido pelas células de Sertoli e células da rede testicular. Este fluido contém esteróides, proteínas, íons e uma proteína ligante de andrógeno que transporta testosterona.

A injeção experimental de 3H-timidina nos testículos de voluntários mostrou que, em humanos, as modificações que se iniciam na fase de espermatogônia e terminam com a formação de espermatozóides duram aproximadamente 64 dias. A espermatogênese não ocorre simultânea e sincronizadamente quando se comparam vários túbulos seminíferos e também não é sincronizada dentro de cada túbulo. Isto significa que, em cada pequeno local da parede dos túbulos, a espermatogênese prossegue mais ou menos independentemente dos locais vizinhos. Por causa dessa assincronia, áreas diferentes da seção de um túbulo, como também seções de túbulos diferentes, exibem fases diferentes de espermatogênese. A assincronia também explica por que são encontrados espermatozóides no lúmen de alguns túbulos seminíferos e somente são achadas espermátides em outros. Esta assincronia é chamada de **ciclo do epitélio seminífero**.

Células de Sertoli

As **células de Sertoli** são elementos essenciais para a função dos testículos. Elas são piramidais e envolvem parcialmente as células da linhagem espermatogênica. As bases das células de Sertoli aderem à lâmina basal dos túbulos, e suas extremidades apicais estão no lúmen dos túbulos. No microscópio de luz, os limites das células de Sertoli são mal definidos por causa dos numerosos recessos laterais que elas possuem e que abraçam as células da linhagem espermatogênica (Figs. 21.4, 21.5 e 21.12). A microscopia eletrônica revela

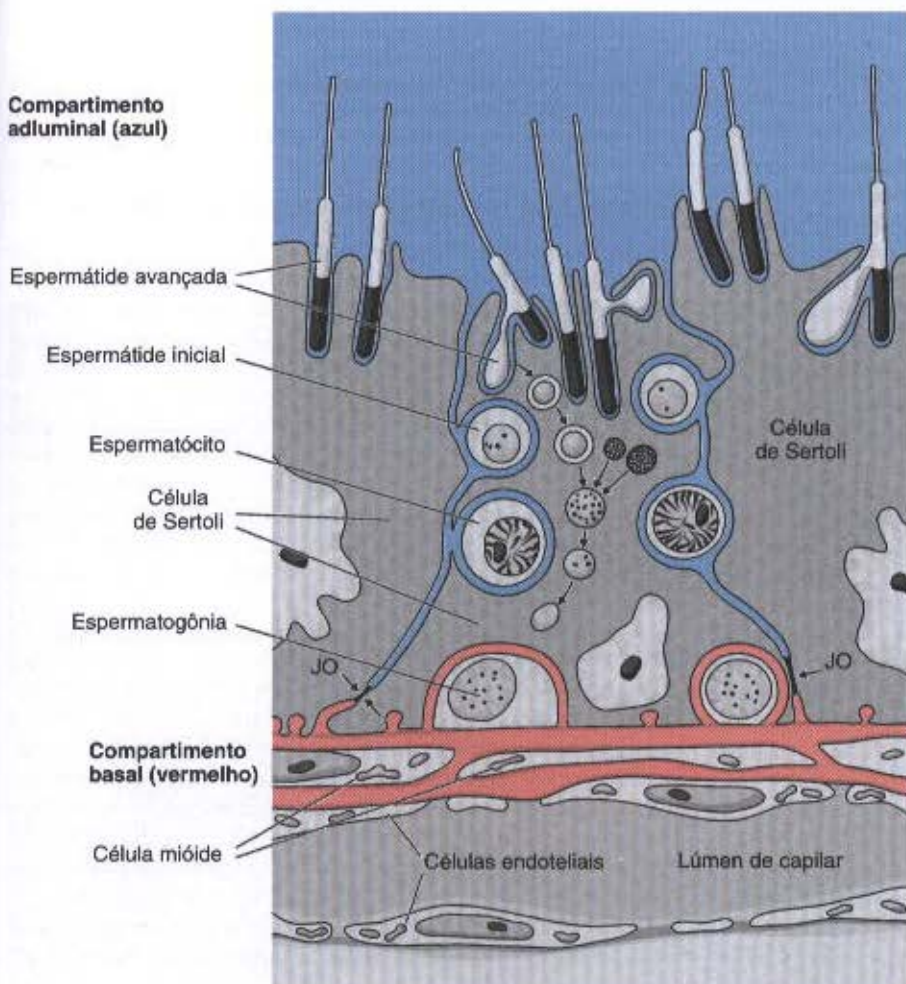



Fig. 21.12 Barreira hematotesticular formada pelas células de Sertoli. Células de Sertoli vizinhas se prendem lateralmente por junções oclusivas (JO) que dividem o túbulo seminífero em dois compartimentos e impedem a livre passagem de substâncias entre ambos. O compartimento basal compreende o espaço intersticial e os espaços ocupados pelas espermatogônias. O segundo compartimento, chamado adluminal, compreende o lúmen do túbulo e o espaço que se entende entre células vizinhas desde o lúmen até as junções oclusivas. Este compartimento contém espermatócitos, espermátides e espermatozóides.

que estas células contêm abundante retículo endoplasmático agranuloso, algum retículo endoplasmático granuloso, um complexo de Golgi bem desenvolvido e numerosas mitocôndrias e lisossomos. O perfil do núcleo é freqüentemente triangular e possui reentrâncias; exibe pouca heterocromatina e um nucléolo proeminente.

As células de Sertoli são conectadas por junções comunicantes (*gap*) que permitem a comunicação iônica e química das células, o que pode ser importante para a coordenação do ciclo do epitélio seminífero descrito anteriormente. Células de Sertoli adjacentes são unidas por junções ocludentes nas suas paredes baso-laterais, formando uma barreira chamada de **barreira hematotesticular**. As espermatogônias permanecem em um **compartimento basal** situado abaixo da barreira. Durante a espermatogênese, algumas das células que resultam da divisão de espermatogônias atravessam essas junções e ocupam o **compartimento adluminal**, situado sobre a barreira. Espermatócitos e espermátides permanecem em recessos das paredes laterais e do ápice das células de Sertoli, no compartimento adluminal, enquanto os flagelos das espermátides formam tufos que se estendem para o lúmen dos túbulos. Os espermatozóides são provavelmente libertados dos recessos por movimentos do ápice das células de Sertoli, com a participação de microtúbulos e microfilamentos.

As células de Sertoli nos humanos e em outros animais não se dividem durante a vida sexual madura de um indivíduo. Elas são extremamente resistentes a condições adversas como infecções, desnutrição e radiações e têm uma taxa muito melhor de sobrevivência depois dessas agressões que as células da linhagem espermatogênica.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS DE SERTOLI

Suporte, Proteção e Suprimento Nutricional dos Espermatozóides em Desenvolvimento. Como mencionado anteriormente, as células da série espermatogênica são interconectadas por pontes citoplasmáticas. Esta rede de células é apoiada fisicamente por extensas ramificações do citoplasma das células de Sertoli. Como os espermatócitos, espermátides e espermatozóides são isolados do contato direto do plasma pela barreira hematotesticular, estas células dependem das células de Sertoli para a troca de nutrientes e metabólitos. A barreira formada pelas células de Sertoli também protege os espermatozóides em desenvolvimento de ataque imunológico (discutido a seguir).

Fagocitose. Durante a espermiogênese, o excesso de citoplasma das espermátides é liberado sob a forma de corpos residuais. Estes fragmentos de citoplasma são fagocitados e digeridos por células de Sertoli.

Secreção. As células de Sertoli secretam continuamente nos túbulos seminíferos um fluido que é transportado na direção dos ductos genitais e é usado para transporte de espermatozóides. A secreção de uma proteína ligante de andrógeno (*androgen-binding protein*, ABP) pelas células de Sertoli é controlada por hormônio folículo-estimulante e testosterona e serve para concentrar testosterona nos túbulos seminíferos, onde ela é necessária para a espermatogênese. Células de Sertoli podem converter testosterona em estradiol e também secretam um peptídio chamado inibina, que suprime a síntese e a liberação de FSH na hipófise.

Produção do Hormônio Antimülleriano. O hormônio antimülleriano é uma glicoproteína que age durante o desenvolvimento embrionário para promover a regressão dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos) em fetos do sexo masculino e induzir o desenvolvimento de estruturas derivadas dos ductos de Wolff (ductos mesonéfricos).

Barreira Hematotesticular. A existência de uma barreira entre o sangue e o interior dos túbulos seminíferos explica por que são achadas poucas substâncias do sangue no fluido testicular. Os capilares sangüíneos dos testículos são do tipo fenestrado e permitem a passagem de moléculas grandes. As espermatogônias têm livre acesso a substâncias presentes no sangue. Porém, as junções ocludentes entre as células de Sertoli formam uma barreira à passagem de moléculas grandes pelo espaço entre elas. Assim, as células de etapas mais avançadas da espermatogênese são protegidas de substâncias do sangue e de agentes nocivos.

APLICAÇÃO MÉDICA

A diferenciação de espermatogônias leva ao aparecimento de proteínas esperma-específicas. Como a maturidade sexual acontece muito tempo depois do desenvolvimento da imunocompetência, células poderiam ser reconhecidas como estranhas durante a espermatogênese e poderiam provocar uma resposta imune que as destruiria. A barreira hematotesticular impede interações entre os espermatozóides em desenvolvimento e o sistema imune, protegendo contra uma reação autoimune. A barreira previne a passagem de imunoglobulinas para o túbulo seminífero e explica por que homens cujo soro contém níveis altos de anticorpos contra espermatozóides podem ser férteis.

Fatores que Influenciam a Espermatogênese

Hormônios são os fatores mais importantes no controle da espermatogênese. Esta depende da ação dos hormônios FSH e LH da hipófise nas células do testículo. LH age nas células intersticiais, estimulando a produção de testosterona necessária para o desenvolvimento normal de células da linhagem espermatogênica. FSH age nas células de Sertoli estimulando a adenil ciclase e aumentando a presença de AMP cíclico, promovendo a síntese e a secreção de proteína ligante de andrógeno. Esta proteína combina-se com testosterona e a transporta no lúmen dos túbulos seminíferos (Fig. 21.13). A espermatogênese é estimulada por testosterona e inibida por estrógenos e progestágenos.

A temperatura é muito importante para o controle da espermatogênese, que só acontece a temperaturas abaixo da temperatura do corpo, de 37°C. A temperatura dos testículos é de aproximadamente 35°C e é controlada através de vários mecanismos. Um rico plexo venoso (o **plexo pampiniforme**) envolve as artérias dos testículos e forma um sistema contracorrente de troca de calor que é importante para manter a temperatura testicular. Outros fatores são a evaporação de suor da pele da bolsa escrotal, que contribui para a perda de calor e a contração de músculos cremastéricos do cordão espermático que puxam os testículos nos canais inguinais, onde a temperatura deles/delas pode ser aumentada.

Fig. 21.13 Controle hipofisário do testículo. O hormônio luteinizante age nas células intersticiais (de Leydig) e o hormônio folículo-estimulante, sobre as células do túbulo seminífero. Inibina, um hormônio protéico produzido pelas células de Sertoli, inibe a secreção de FSH pela hipófise. (Modificado e reproduzido com permissão de Bloom, W, Fawcett, DW: *A Textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.)

APLICAÇÃO MÉDICA

Falhas na descida dos testículos durante a vida fetal (**criptorquidismo**) mantêm estes órgãos à temperatura de 37°C, que inibe a espermatogênese. A espermatogênese pode ocorrer normalmente se os testículos forem movidos cirurgicamente para a bolsa escrotal, se não tiverem permanecido muito tempo em temperaturas altas após o início da espermatogênese. Por esta razão, é importante examinar recém-nascidos do sexo masculino para conferir se ambos os testículos estão presentes no escroto. Embora a proliferação das células germinativas seja inibida pela temperatura abdominal, o mesmo não acontece com a síntese de testosterona. Isto explica por que os homens com criptorquidismo podem ser estéreis, mas desenvolvem características masculinas secundárias e alcançam ereção.

Desnutrição, alcoolismo e ação de certas substâncias levam a alterações nas espermatogônias, causando uma diminuição na produção de espermatozóides. Irradiações (por exemplo, raios X) e sais de cádmio são bastante tóxicos para as células da linhagem espermatogênica, causando a morte dessas células e esterilidade nos indivíduos afetados. A droga bussulfan age nas células germinais; quando é administrada a ratas grávidas, promove a morte das células germinais de seus fetos, os quais são estéreis, e seus túbulos seminíferos contêm apenas células de Sertoli.

Tecido Intersticial

O tecido intersticial do testículo é um importante local de produção de andrógenos. Os espaços entre os túbulos seminíferos do testículo são preenchidos com tecido conjuntivo, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos. Os capilares sanguíneos do testículo são fenestrados e permitem a passagem livre de macromoléculas, como as proteínas do san-

Fig. 21.14 Micrografia eletrônica de célula intersticial (célula de Leydig) do testículo. Há abundante retículo endoplasmático liso e mitocôndrias. Aumento médio.

gue. A extensa rede de vasos linfáticos no espaço intersticial explica a semelhança de composição entre o fluido intersticial e a linfa coletada do testículo. O tecido conjuntivo consiste em vários tipos de células, que incluem fibroblastos, células conjuntivas indiferenciadas, mastócitos e macrófagos. Durante a puberdade, aparece um tipo adicional de célula, arredondada ou poligonal e que tem um núcleo central e um citoplasma eosinófilo rico em pequenas gotículas de lipídios (Figs. 21.3 e 21.14). São as **células intersticiais do testículo** ou **células de Leydig**, que têm características de células produtoras de esteróides (descritas no Cap. 4). Estas células produzem a **testosterona**, hormônio masculino responsável pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias. A testosterona é sintetizada por enzimas presentes em mitocôndrias e no retículo endoplasmático liso, um exemplo de cooperação entre organelas.

A atividade e o número das células intersticiais dependem de estímulo hormonal. Durante a gravidez humana, o hormônio gonadotrópico da placenta passa do sangue materno para o sangue do feto, estimulando as abundantes células intersticiais dos testículos fetais a produzirem andrógenos. A presença destes hormônios é requerida para a diferenciação embrionária da genitália masculina. As células intersticiais embrionárias permanecem diferenciadas por até quatro meses de gestação e então regridem, acompanhando-se de uma diminuição das taxas de testosterona circulante. As células permanecem inativas ao longo do resto da gravidez e até o período pré-púbere, quando retomam a síntese de testosterona, estimuladas pelo hormônio luteinizante da hipófise. Tumores de células intersticiais, produtores de andrógeno, podem causar puberdade precoce em indivíduos do sexo masculino.

Ductos Intratesticulares

Os ductos genitais intratesticulares, que se seguem aos túbulos seminíferos e conduzem espermatozóides e fluidos, são os túbulos retos, a rede testicular e os ductos eferentes (Fig. 21.1).

A maioria dos túbulos seminíferos são em alça, cujas extremidades terminam nos **túbulos retos**. Nestes faltam as células da linhagem espermatogênica e há um segmen-

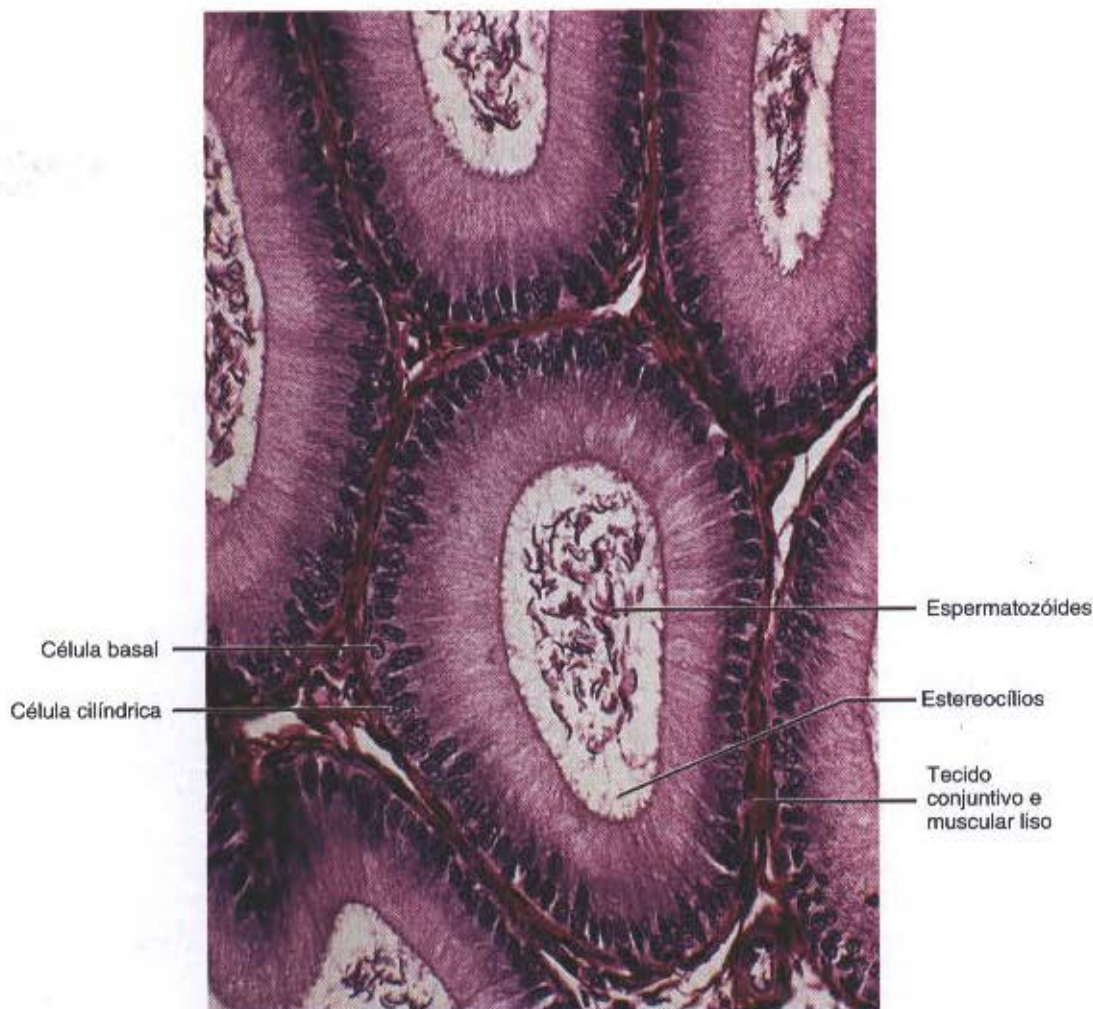



Fig. 21.15 Fotomicrografia de corte de epidídimo mostrando várias secções do ducto epididimário. Sua parede é formada de epitélio pseudo-estratificado colunar e é envolvida por tecido conjuntivo e músculo liso. Picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

to inicial formado somente por células de Sertoli seguido por um segmento principal revestido por um epitélio de células cubóides apoiado em uma envoltura de tecido conjuntivo denso. Os túbulos retos se continuam na **rede testicular**, situada no mediastino do testículo e composta por uma rede altamente anastomosada de canais revestidos por um epitélio de células cubóides.

Da rede testicular saem 10 a 20 **ductos eferentes** (Fig. 21.1) formados por grupos de células epiteliais cubóides não ciliadas que se alternam com grupos de células cujos cílios batem em direção do epidídimo, dando a este epitélio um característico aspecto com saliências e reentrâncias. As células não ciliadas absorvem muito do fluido secretado pelos túbulos seminíferos, o que, juntamente com a atividade de células ciliadas, cria um fluxo que conduz os espermatozóides para o epidídimo. Uma delgada camada de células musculares lisas orientadas circularmente pode ser vista em volta da lâmina basal do epitélio. Os ductos eferentes gradualmente se fundem para formar o ducto do epidídimo.

DUCTOS GENITAIS EXTRATESTICULARES

Os ductos genitais extratesticulares, que transportam os espermatozóides do testículo para o meato do pênis, são o **ducto epididimário**, o **ducto deferente** e a **uretra**.

O **ducto do epidídimo** é um tubo único altamente enrolado, que mede de 4 a 6 m de comprimento (Fig. 21.1). Juntamente com o tecido conjuntivo circunvizinho e vasos sanguíneos, esse ducto forma o corpo e a cauda do **epidídimo**. É formado por um epitélio colunar pseudo-estratificado, composto de células basais arredondadas e de células colunares (Fig. 21.15). A superfície das células colunares é coberta por longos e ramificados microvilos de formas irregulares, chamados **estereocílios**. O epitélio do ducto epididimário participa da absorção e digestão dos corpos residuais das espermátides, que são eliminados durante a espermatogênese. As células epiteliais se apóiam em uma lâmina basal cercada por células musculares lisas cujas contrações peristálticas ajudam a mover o fluido ao longo do tubo. Em torno do tubo há tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sanguíneos.

Do epidídimo sai o **ducto deferente**, que termina na uretra prostática, onde esvazia seu conteúdo (Fig. 21.1). O ducto deferente é caracterizado por um lúmen estreito e uma espessa camada de músculo liso (Fig. 21.16). Sua mucosa forma dobras longitudinais e ao longo da maior parte de seu trajeto é coberta de um epitélio colunar pseudo-estratificado com estereocílios. A lâmina própria da mucosa é uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas, e a camada muscular consiste em camadas internas e externas lon-

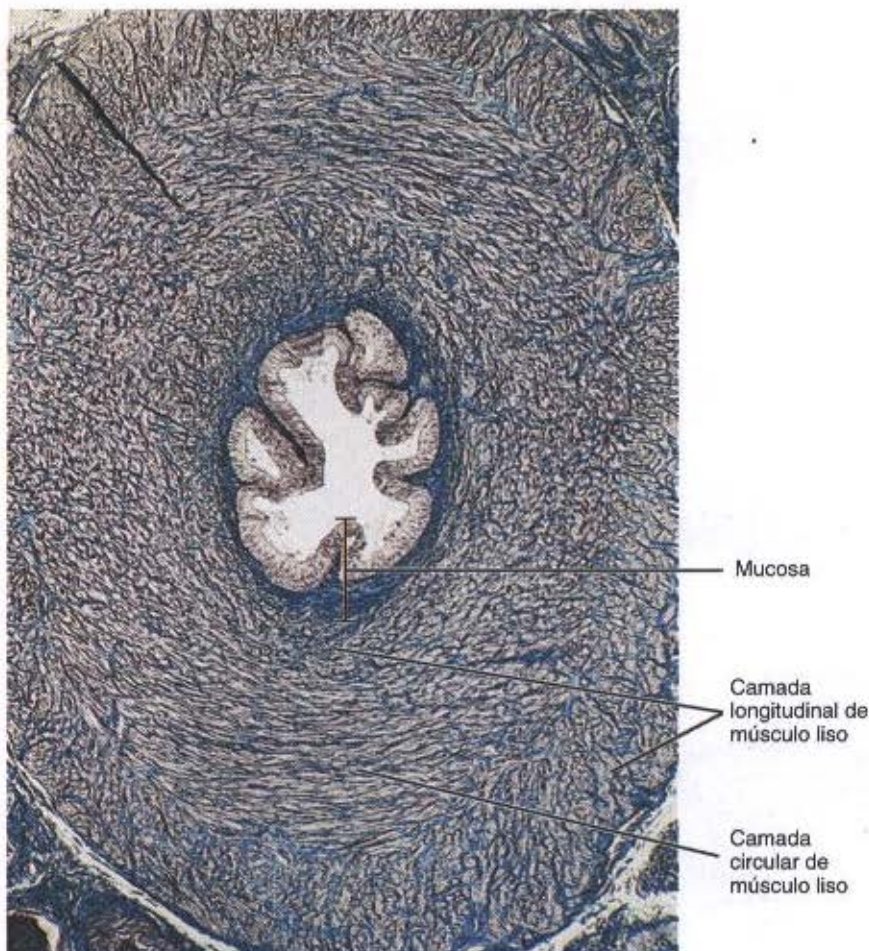



Fig. 21.16 Fotomicrografia de parte da parede de um ducto deferente. A mucosa possui um epitélio pseudo-estratificado colunar com estereocílios e uma lâmina própria. Observar espessas camadas de músculo liso. Tricrômico de Mallory. Pequeno aumento.

gitudinais separadas por uma camada circular. O músculo liso sofre fortes contrações peristálticas que participam da expulsão do sêmen durante a ejaculação.

O **ducto deferente** faz parte do cordão espermático, o qual inclui ainda a artéria testicular, o plexo pampiniforme e nervos. Antes de entrar na próstata, o ducto deferente se dilata formando uma região chamada **ampola** (Fig. 21.1), onde o epitélio é mais espesso e muito pregueado. Na porção final da ampola desembocam as vesículas seminais. Em seguida o ducto deferente penetra na próstata e se abre na uretra prostática. O segmento que entra na próstata é chamado **ducto ejaculatório**, cuja mucosa é semelhante à do deferente, porém não é envolvida por músculo liso.

GLÂNDULAS ACESSÓRIAS

As glândulas genitais acessórias são as **vesículas seminais**, a **próstata** e as **glândulas bulbouretrais**, produtoras de secreções essenciais para a função reprodutiva do homem.

As **vesículas seminais** consistem em dois tubos muito tortuosos, medindo aproximadamente 15 cm de comprimento. Quando o órgão é seccionado, o mesmo tubo é observado em diversas orientações. A sua mucosa é pregueada e forrada com epitélio cubóide ou pseudo-estratificado colunar rico em grânulos de secreção, semelhantes aos encontrados em células que sintetizam proteínas (ver Cap. 4). A lâmina própria é rica em fibras elásticas e é envolvida por uma delgada camada de músculo liso (Fig. 21.17). As vesículas seminais não são reservatórios para espermatozóides. Elas são glândulas que produzem uma secreção amarelada que contém substâncias importantes para os espermatozóides, como frutose, citrato, inositol, prostaglandinas e várias proteínas. Carboidratos produzidos pelas glândulas acessórias do sistema reprodutor masculino e secretados no líquido seminal constituem fonte energética para a motilidade dos espermatozóides. O monossacarídeo **frutose** é o mais abundante desses carboidratos. Setenta por cento do volume de ejaculado humano se origina nas vesículas seminais. A altura das células epiteliais das vesículas seminais e o grau da atividade secretora da glândula são dependentes dos níveis circulantes de testosterona.

A **próstata** é um conjunto de 30 a 50 glândulas túbulo-alveolares ramificadas. Seus ductos desembocam na porção da uretra que cruza a próstata, chamada uretra prostática (Figs. 21.1, 21.18 e 21.19). A próstata tem três zonas

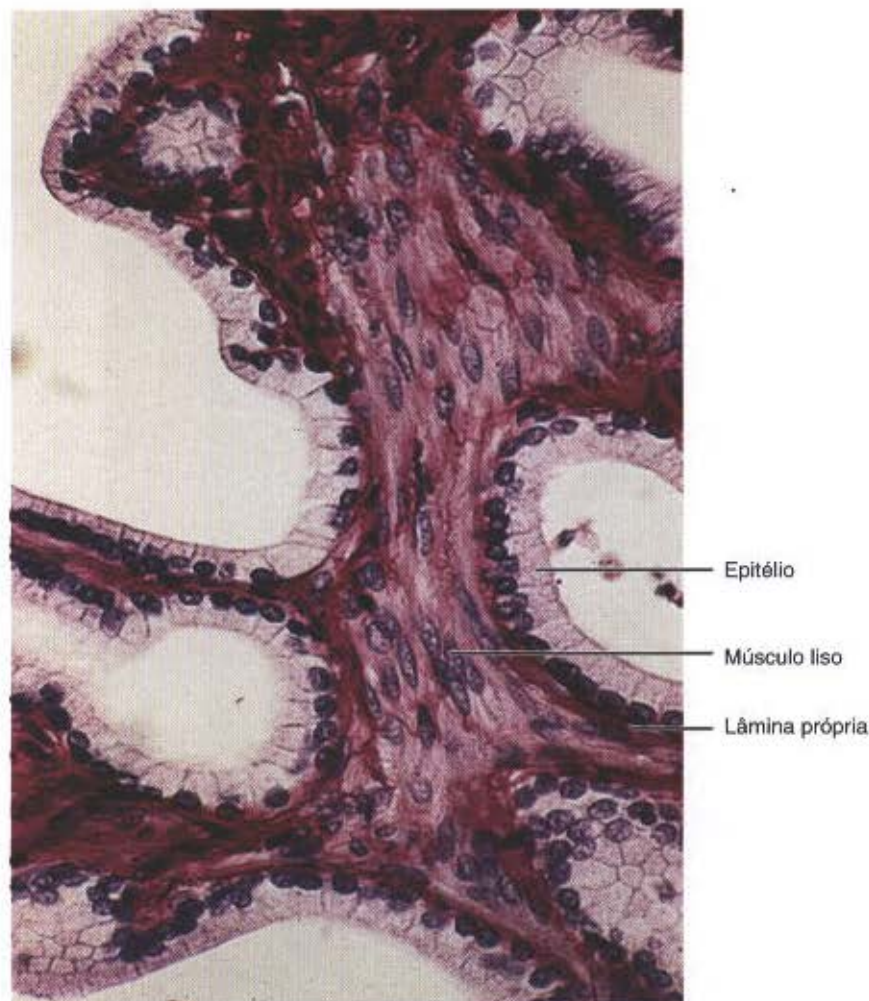



Fig. 21.17 Vesícula seminal. Uma secção deste túbulo tortuoso e com muitas pregas da mucosa dá a impressão de que se trata de vários túbulos. Picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

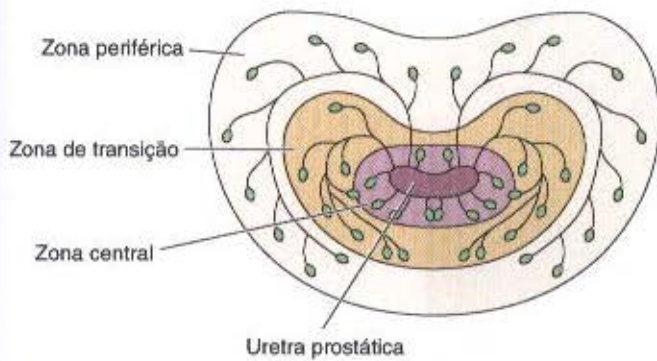



Fig. 21.18 Esquema de uma próstata mostrando a distribuição de suas glândulas em três zonas. Os ductos glandulares se abrem na uretra.

distintas: a zona central ocupa 25% do volume da glândula e 70% da glândula são formados pela zona periférica, que é o local principal de câncer prostático. A zona de transição é de importância médica porque é o local onde se origina a maioria das hiperplasias prostáticas benignas.

As glândulas túbulo-alveolares da próstata são formadas por um epitélio cubóide ou pseudo-estratificado colunar. Um estroma fibromuscular cerca as glândulas (Fig. 21.20). A próstata é envolvida por uma cápsula fibroelástica rica em músculo liso. Septos desta cápsula penetram na glândula e a dividem em lóbulos, que não são facilmente percebidos em um adulto.

As glândulas produzem secreção e a armazenam para expulsá-la durante a ejaculação. Da mesma forma como a vesícula seminal, a estrutura e a função da próstata são reguladas por testosterona.

APLICAÇÃO MÉDICA

A **hipertrofia prostática benigna** ocorre em 50% dos homens de mais de 50 anos e em 95% dos homens com mais de 70 anos. Causa a obstrução da uretra, levando a sintomas clínicos em 5 a 10% dos casos.

Os **tumores prostáticos malignos** são a segunda forma mais comum de câncer nos homens e a terceira principal causa de mortes de câncer. Um dos produtos da próstata, o antígeno específico da próstata (*prostate specific antigen*, PSA), é secretado no sangue e sua concentração no soro aumenta freqüentemente na presença de tumores malignos, o que é usado para diagnóstico e controle de tratamento do tumor.

Fig. 21.19 Corte da região central da próstata. Pararrosanilina-toluidina. Pequeno aumento.

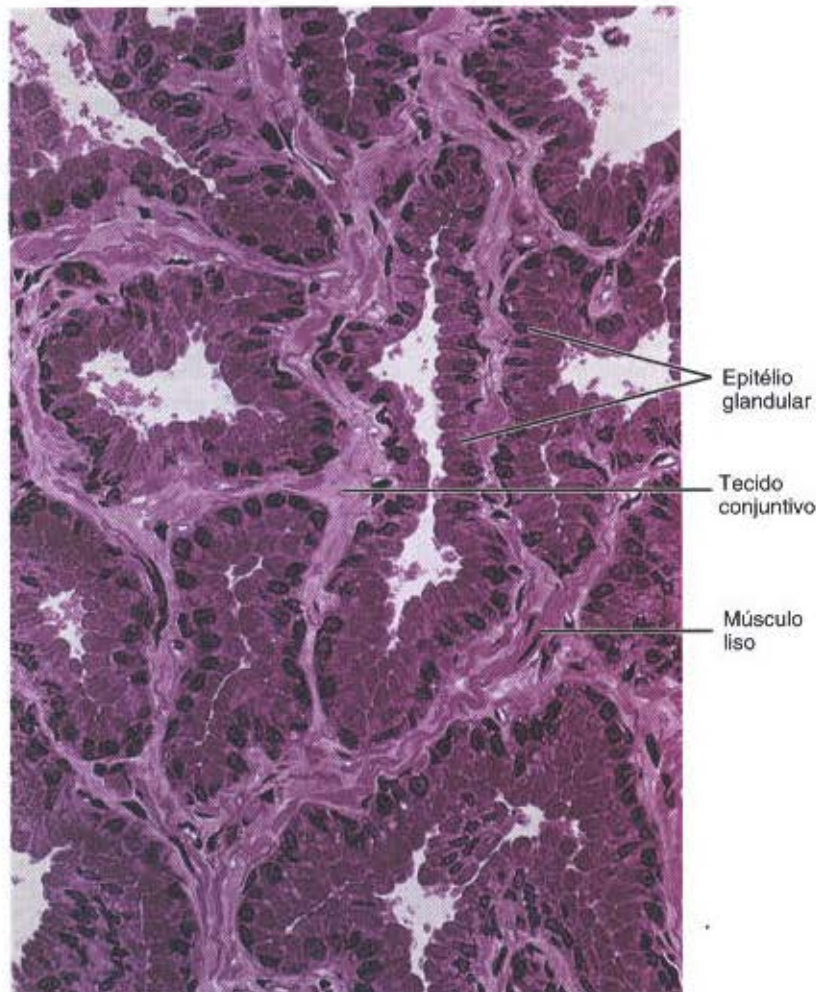



Fig. 21.20 Glândulas túbulo-alveolares da próstata envolvidas por tecido conjuntivo e músculo liso. Pararrosanilina-toluidina. Aumento médio.

Pequenos corpos esféricos formados por glicoproteínas, medindo 0,2-2 mm de diâmetro e freqüentemente calcificados, são freqüentemente observados no lúmen de glândulas da próstata. Eles são chamados **concreções prostáticas** ou ***corpora amylacea***. Sua quantidade aumenta com a idade, porém seu significado não é conhecido.

As **glândulas bulbouretrais** (as **glândulas de Cowper**), que medem de 3 a 5 mm de diâmetro, situam-se na porção membranosa da uretra, onde lançam sua secreção (Fig. 21.1). Elas são glândulas túbulo-alveolares, revestidas por um epitélio cúbico simples secretor de muco. Células musculares esqueléticas e lisas estão presentes nos septos que dividem a glândula em lóbulos. O muco secretado é claro e age como lubrificante.

PÊNIS

Os componentes principais do pênis são a uretra e três corpos cilíndricos de tecido erétil, sendo este conjunto envolvido por pele. Dois desses cilindros — os **corpos cavernosos do pênis** — estão localizados na parte dorsal do pênis. O terceiro, localizado ventralmente, é chamado **corpo cavernoso da uretra** ou **corpo esponjoso** e envolve a uretra. Na sua extremidade distal ele se dilata, formando a **glande do pênis** (Fig. 21.1). A maior parte da uretra peniana é revestida por epitélio pseudo-estratificado colunar, que na glande se transforma em estratificado pavimentoso. Glândulas secretoras de muco — **glândulas de Littré** — são encontradas ao longo da uretra peniana.

O prepúcio é uma dobra retrátil de pele que contém tecido conjuntivo com músculo liso em seu interior. Glândulas sebáceas estão presentes na dobra interna e na pele que cobre a glande.

Os corpos cavernosos são envolvidos por uma camada resistente de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea** (Fig. 21.21). O tecido erétil que compõe os corpos cavernosos do pênis e da uretra tem uma grande quantidade de espaços venosos separados por trabéculas de fibras de tecido conjuntivo e células musculares lisas. A ereção do pênis é um processo hemodinâmico controlado por impulsos nervosos sobre o músculo liso das artérias do pênis e sobre o músculo liso das trabéculas que cercam os espaços vasculares dos corpos cavernosos. No estado flácido, o fluxo de sangue no pênis é pequeno, mantido pelo tônus intrínseco da musculatura lisa do pênis e por impulsos contínuos de inervação simpática. A ereção acontece quando

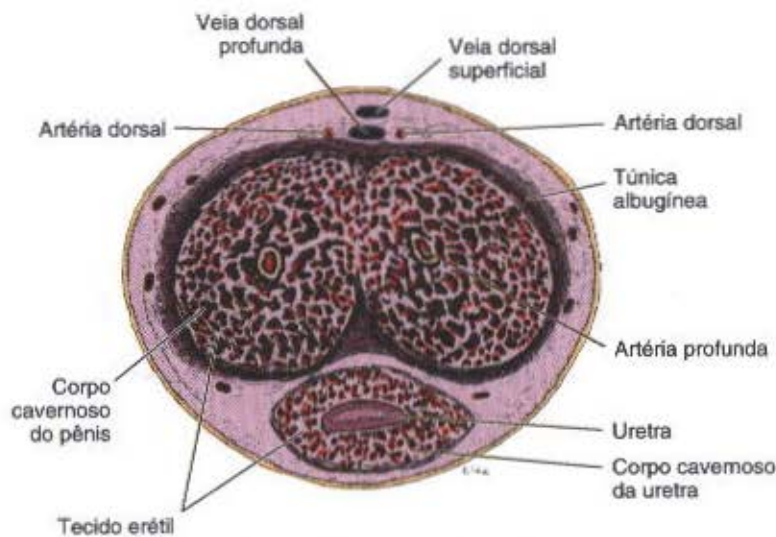



Fig. 21.21 Esquema de um corte transversal de pênis.

impulsos vasodilatadores do parassimpático causam o relaxamento dos vasos penianos e do músculo liso dos corpos cavernosos. A vasodilatação também se associa a uma concomitante inibição de impulsos vasoconstritores do simpático. A abertura das artérias penianas e dos espaços cavernosos aumenta o fluxo de sangue que preenche os espaços cavernosos, produzindo a rigidez do pênis. A contração e o relaxamento dos corpos cavernosos dependem da taxa de cálcio intracelular que, por sua vez, é modulada por guanosina monofosfato (GMP). Após a ejaculação e o orgasmo a atividade parassimpática é reduzida, e o pênis volta a seu estado flácido.

APLICAÇÃO MÉDICA

As novas drogas desenvolvidas para tratamento de disfunção erétil do pênis agem sobre uma fosfodiesterase presente nos corpos cavernosos, que regula nucleotídeos cíclicos como o GMP.

BIBLIOGRAFIA

Afzelius BA et al: Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J Cell Biol* 1975;**66**:225.

Bonkhoff H, Remberger K: Morphogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth. *Pathol Res Pract* 1995;**191**:833.

Braunwald E et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2001.

Dail WG: Autonomic control of penile erectile tissue. In: *Experimental Brain Research*. Series 16. Springer-Verlag, 1987.

Fawcett DW: The mammalian spermatozoon. *Dev Biol* 1975;**44**:394.

Hafez ESE, Spring-Mills E (editors): *Accessory Glands of the Male Reproductive Tract*. Ann Arbor Science Publishers, 1979.

Johnson AD, Gomes WR (editors): *The Testis*. Vols 1–4. Academic Press, 1970–1977.

McNeal JE: Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:619.

Tindall DJ et al: Structure and biochemistry of the Sertoli cell. *Int Rev Cytol* 1985;**94**:127.

Trainer TD: Histology of the normal testis. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:797.

22

Aparelho Reprodutor Feminino

O aparelho reprodutor feminino consiste em dois ovários, duas tubas uterinas, o útero, a vagina e a genitália externa (Fig. 22.1). Suas funções são produzir gametas femininos (ovócitos) e manter um ovócito fertilizado durante seu desenvolvimento completo através da fase embrionária e fetal até o nascimento. O aparelho reprodutor feminino ainda produz hormônios sexuais que controlam órgãos do aparelho reprodutor e têm influência sobre outros órgãos do corpo. A partir da **menarca**, que é quando ocorre a primeira menstruação, o sistema reprodutor sofre modificações cíclicas em sua estrutura e atividade funcional controladas por mecanismos neuro-humorais. A **menopausa** é um período variável durante o qual as modificações cíclicas ficam irregulares e acabam cessando. No período de pós-menopausa há uma lenta involução do sistema reprodutor. Embora as glândulas mamárias não pertençam ao aparelho reprodutor, elas também serão estudadas, porque sofrem mudanças diretamente conectadas com o estado funcional do sistema reprodutor.

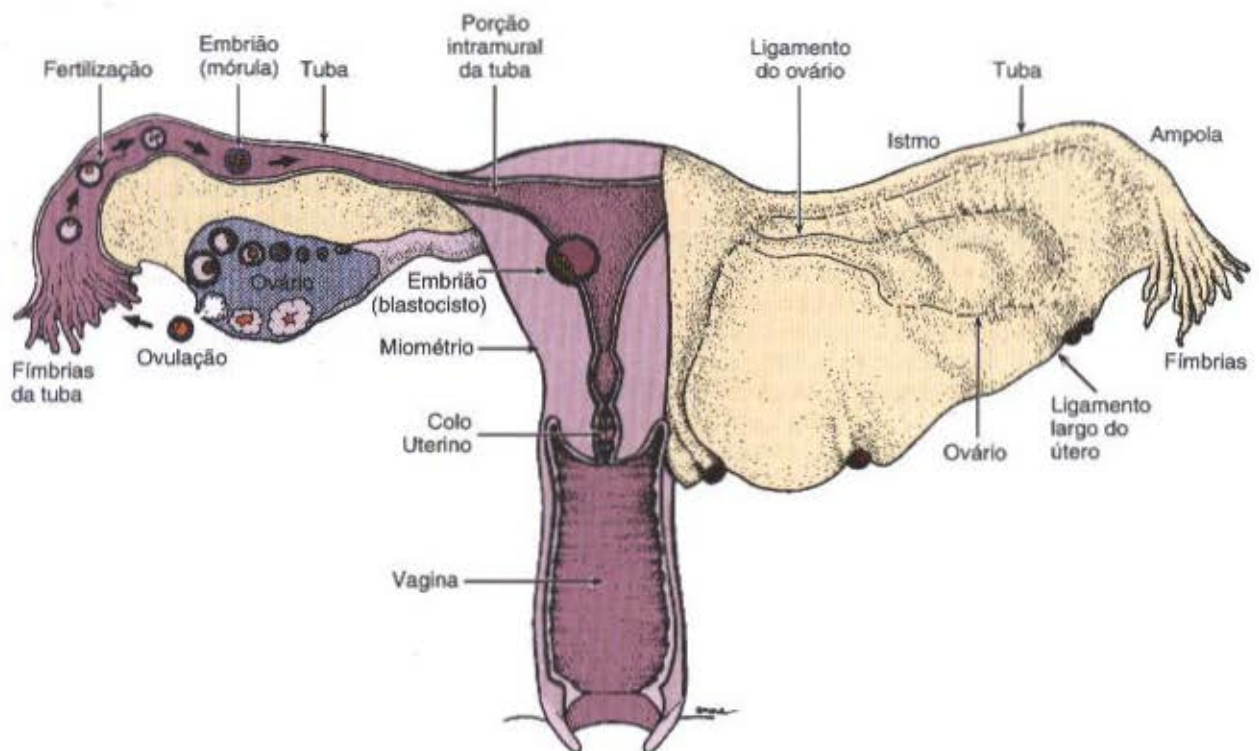



Fig. 22.1 Órgãos internos do sistema reprodutor feminino.

OVÁRIOS

Os ovários têm a forma de amêndoas medindo aproximadamente 3 cm de comprimento, 1,5 cm de largura e 1 cm de espessura. A sua superfície é coberta por um epitélio pavimentoso ou cúbico simples, o **epitélio germinativo**. Debaixo do epitélio germinativo há uma camada de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea**, que é responsável pela cor esbranquiçada do ovário. Abaixo da túnica albugínea há uma região chamada **cortical**, onde predominam os folículos ovarianos que contêm os ovócitos. Os folículos se localizam no tecido conjuntivo (**estroma**) da região cortical, o qual contém fibroblastos dispostos em um arranjo muito característico, formando redemoinhos. Estes fibroblastos respondem a estímulos hormonais de um modo diferente dos fibroblastos de outras regiões do organismo. A parte mais interna do ovário é a região **medular**, que contém tecido conjuntivo frouxo com um rico leito vascular. O limite entre a região cortical e a medular não é muito distinto (Fig. 22.2 e Fig. 22.3).

Desenvolvimento Inicial do Ovário

Ao redor do primeiro mês de vida embrionária, uma pequena população de **células germinativas primordiais** migra do saco vitelino até os primórdios gonadais, onde as gônadas estão começando a se desenvolver. Nas gônadas essas células se dividem e se transformam nas **ovogônias**, que são equivalentes às espermatogônias do testículo. A divisão é tão intensa que no segundo mês de vida intra-uterina há cerca de 600.000 ovogônias e mais de 7 milhões ao redor do quinto mês. A partir no terceiro mês, as ovogônias começam a entrar na prófase da primeira divisão meiótica, mas param na fase de diplóteno e não progridem para as outras fases da meiose. Essas células constituem os **ovócitos primários** e são envolvidas por células achatadas chamadas **células foliculares**. Antes do sétimo mês de gravidez a maioria das ovogônias se transformou em ovócitos primários. Porém, muitos ovócitos primários são perdidos por um processo degenerativo chamado **atresia**. Como conseqüência, ao redor da puberdade os ovários contêm aproximadamente 300.000 ovócitos. A atresia continua pelo restante da vida reprodutiva da mulher, de forma que aos 40-45 anos restam aproximadamente 8.000 ovócitos. Como geralmente só um ovócito é liberado pelos ovários em cada ciclo menstrual (a duração mais comum é de cerca de 28 dias) e a vida reprodutiva dura de 30 a 40 anos, são liberados por uma mulher somente cerca de 450 ovócitos. Todos os outros degeneram por atresia.

Folículos Ovarianos

O folículo ovariano consiste em um ovócito envolvido por uma ou mais camadas de **células foliculares**, também chamadas **células da granulosa**. Os **folículos primordiais**, que foram formados durante a vida fetal, consistem em um ovócito primário envolvido por uma única camada de células foliculares achatadas (Figs. 22.4 a 22.6). A maioria desses folículos se localiza na região cortical, próximo à túnica albugínea. O ovócito do folículo primordial é uma célula esférica com aproximadamente 25 μm de diâmetro, com um grande núcleo esférico e um nucléolo bastante evidente. Essas células estão na etapa da primeira prófase da meiose. Os cromossomos estão em grande parte desenrolados e não se coram intensamente. As organelas citoplasmáticas tendem a se aglomerar próximo do núcleo. Há numerosas mitocôndrias, vários complexos de Golgi e cis-

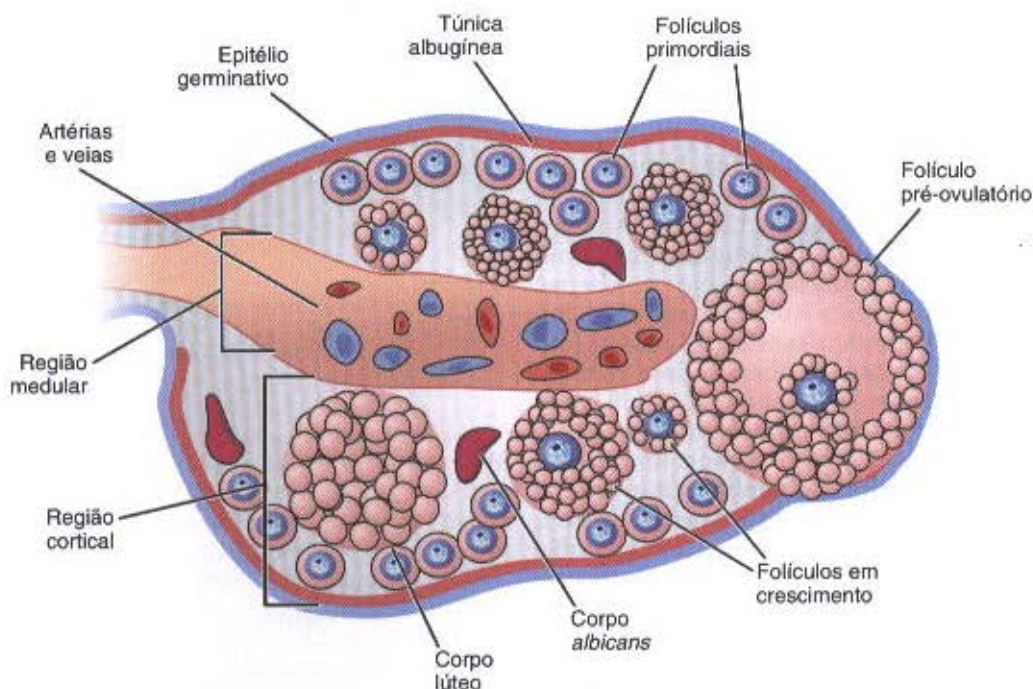



Fig. 22.2 Desenho esquemático de ovário de uma mulher em idade reprodutiva mostrando seus principais componentes: epitélio germinativo, túnica albugínea, região cortical e região medular.

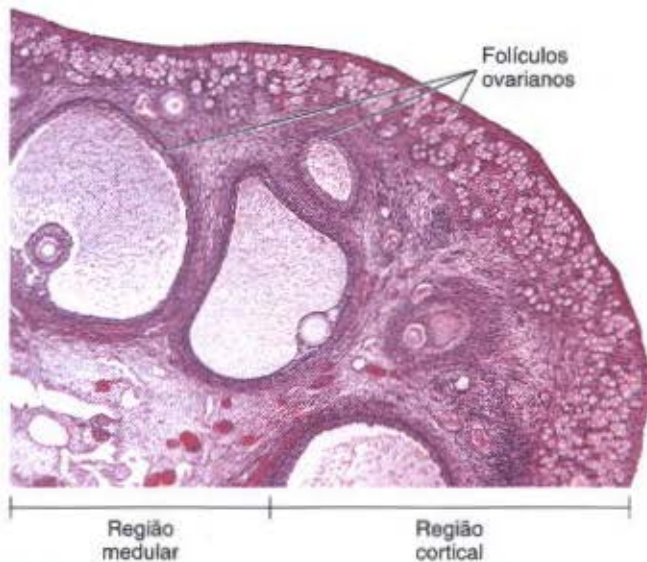



Fig. 22.3 Parte de um corte de ovário que mostra as regiões cortical e medular. HE. Pequeno aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

ternas de retículo endoplasmático. Uma lâmina basal envolve as células foliculares e marca o limite entre o folículo e o estroma conjuntivo adjacente.

Crescimento Folicular

A partir da puberdade, a cada dia um pequeno grupo de folículos primordiais inicia um processo chamado **crescimento folicular**, que compreende modificações do ovócito, das células foliculares e dos fibroblastos do estroma que envolve cada um desses folículos. Dentre a grande população de folículos primordiais, não se sabe como são selecionados os folículos que abandonam seu estado quiescente e entram na fase de crescimento. O crescimento folicular é estimulado por FSH secretado pela hipófise.

O crescimento do ovócito é muito rápido durante a primeira parte do crescimento folicular, o ovócito alcançando um diâmetro máximo de cerca de 120 μm. O núcleo aumenta de volume, as mitocôndrias aumentam em número e são distribuídas uniformemente pelo citoplasma; o retículo endoplasmático cresce e os complexos de Golgi migram próximo da superfície celular. As células foliculares se dividem por mitose formando uma camada única de células cubóides e neste momento o folículo é chamado de **folículo primário unilaminar** (Figs. 22.4 e 22.6). As células foliculares continuam proliferando e originam um epitélio estratificado também chamado de **camada granulosa**, cujas células freqüentemente se comunicam por junções comunicantes (*gap*). O folículo é então chamado **folículo primário multilaminar** ou **folículo pré-antral** (Figs. 22.4 e 22.7). Uma espessa camada amorfa, chamada **zona pelúcida**, composta de pelo menos três glicoproteínas, é secretada e envolve todo o ovócito (Fig. 22.7). Acredita-se que o ovócito e as células foliculares contribuam para a síntese da zona pelúcida. Delgados prolongamentos de células foliculares e microvilos do

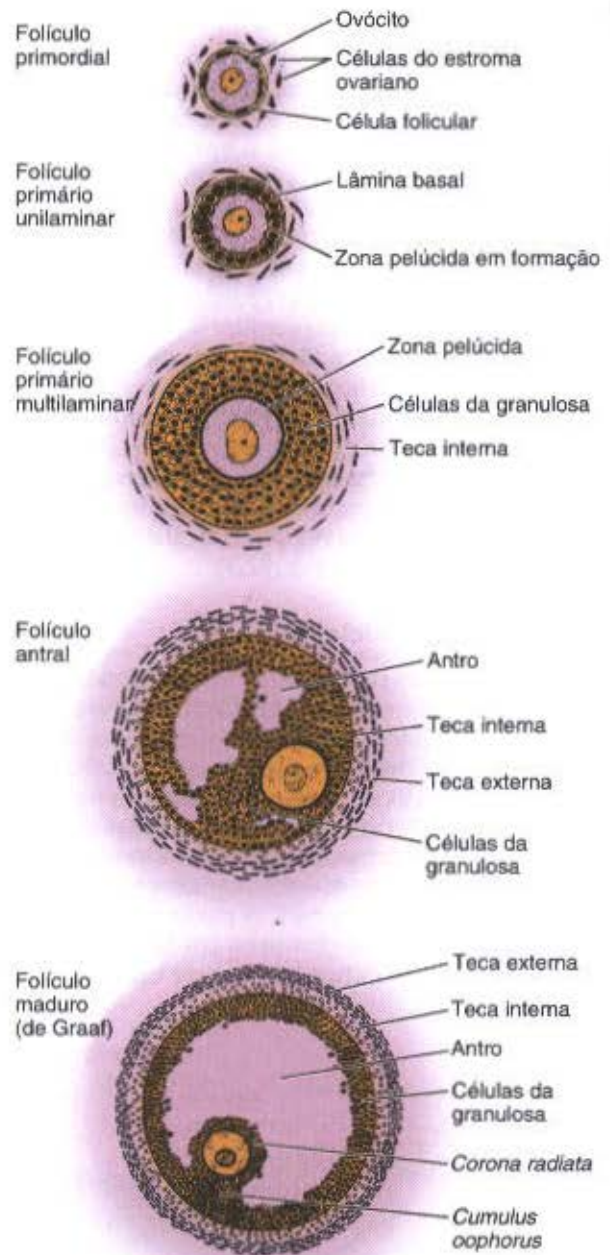



Fig. 22.4 Tipos de folículos ovarianos, desde o primordial até o maduro. As proporções relativas dos folículos não foram mantidas neste desenho.

ovócito penetram a zona pelúcida e estabelecem contato entre si por junções comunicantes.

À medida que os folículos crescem, devido principalmente ao aumento em tamanho e número das células da granulosa, eles se movem para áreas mais profundas da região cortical. Uma certa quantidade de líquido, chamado **líquido folicular**, começa a se acumular entre as células foliculares. Os pequenos espaços que contêm esse fluido se juntam e as células da granulosa se reorganizam formando uma grande cavidade, o **antro folicular** (Figs. 22.4 e 22.9). Esses folículos são chamados **folículos secundários** ou **folículos antrais**. O líquido folicular contém compo-

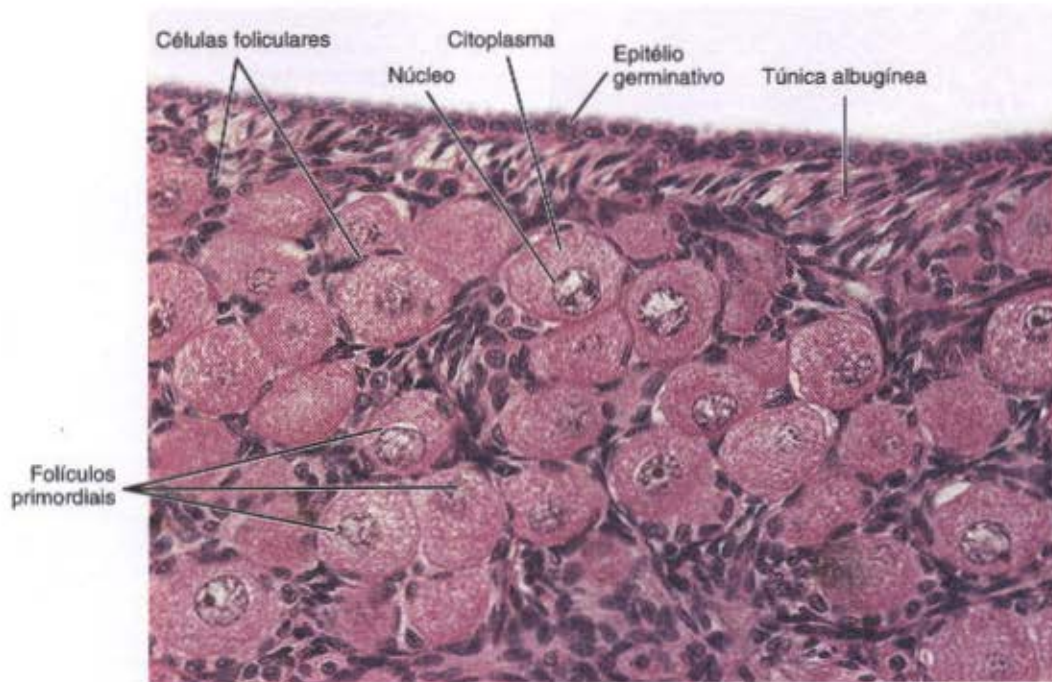



Fig. 22.5 Região cortical do ovário. O ovário é revestido pelo epitélio germinativo, que se apóia na túnica albugínea. Folículos primordiais, cada um formado por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares achatadas, estão presentes em grande quantidade na porção mais externa da região cortical. HE. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

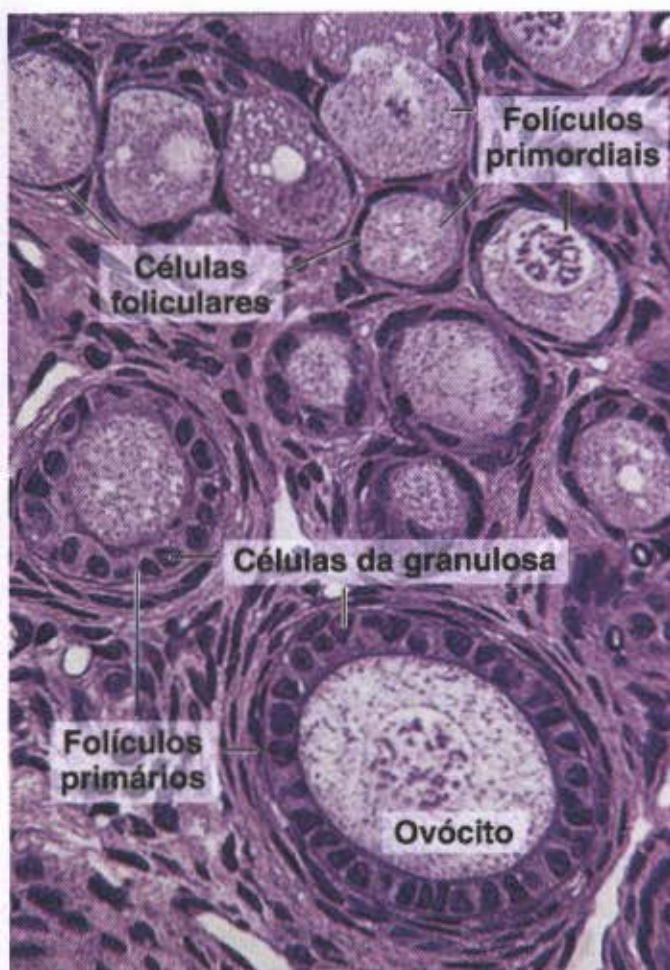



Fig. 22.6 Região cortical do ovário. Além de folículos primordiais formados por um ovócito e por células foliculares achatadas, há folículos na fase inicial de crescimento (folículo primário unilaminar). Estes são formados por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares cubóides, também denominadas células da granulosa. Pararrosanilina-azul de toluidina. Pequeno aumento.

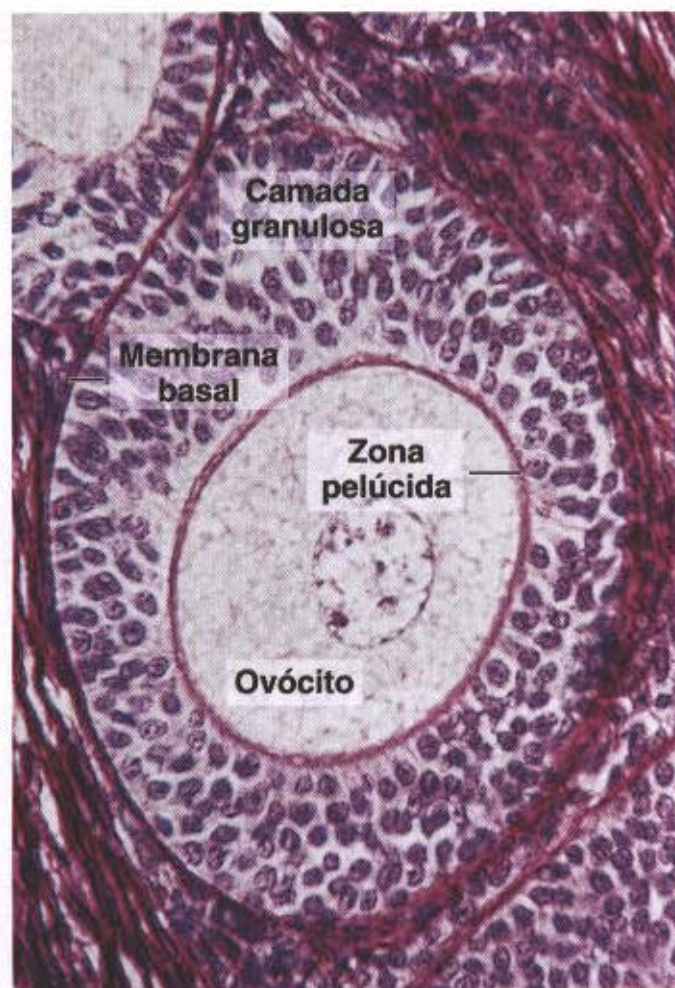



Fig. 22.7 Folículo ovariano pré-antral formado por um ovócito e por várias camadas de células da granulosa. O ovócito é rodeado por uma zona pelúcida. Fotomicrografia. Picro-sirius-hematoxilina. Médio aumento.

nentes do plasma e produtos secretados por células foliculares. Nele estão presentes glicosaminoglicanos, várias proteínas (inclusive proteínas ligantes de esteróides) e altas concentrações de esteróides (progesterona, andrógenos e estrógenos).

Durante a reorganização das células da granulosa para formar o antro, algumas células desta camada se concentram em determinado local da parede do folículo formando um pequeno espessamento, o ***cumulus oophorus***, que serve de apoio para o ovócito (Fig. 22.10). Além disso, um pequeno grupo de células foliculares envolve o ovócito constituindo a ***corona radiata*** (Fig. 22.10). Elas acompanham o ovócito quando este abandona o ovário por ocasião da ovulação.

Enquanto essas modificações estão ocorrendo, o estroma situado imediatamente em torno do folículo se modifica para formar as **tecas foliculares**, com duas camadas – a **teca interna** e a **teca externa** (Fig. 22.11). As células da teca interna, quando completamente diferenciadas, apresentam características ultra-estruturais de células produtoras de esteróides. Estas células sintetizam um hormônio esteróide – a **androstenediona** – que é transportada para as células da camada granulosa. Estas células, sob influência do FSH, sintetizam uma enzima aromatase, que transforma androstenediona em estrógeno. Este hormônio difunde-se até o estroma que envolve os folículos, entra nos vasos sanguíneos e é distribuído pelo organismo. As células da teca externa são semelhantes às células do estroma ovariano, porém se arranjam de modo organizado, concentricamente em volta do folículo. O limite entre as duas tecas é pouco preciso, o mesmo ocorrendo com o limite entre a teca externa e o estroma ovariano. O limite entre a teca interna e a granulosa, por outro lado, é bem evidente, pois suas células são distintas morfologicamente e entre ambas existe uma lâmina basal (Fig. 22.11).

Pequenos vasos sanguíneos penetram na teca interna, provenientes do estroma circundante, e formam um rico plexo capilar ao redor das células secretoras desta camada que, como todos os órgãos de função endócrina, é muito vascularizada. Não há vasos sanguíneos na camada de células granulosas durante a fase de crescimento folicular.

Normalmente durante cada ciclo menstrual, um folículo cresce muito mais que os outros e se torna o **folículo dominante**, que pode alcançar o estágio mais desenvolvido de crescimento e ovular. Quando atinge seu máximo desenvolvimento, esse folículo é o **folículo maduro, pré-ovulatório** ou **de Graaf.** Os outros folículos, pertencentes ao grupo que estava crescendo com uma certa sincronia, entram em atresia. O folículo maduro é tão grande (aproximadamente 2,5 cm de diâmetro) que faz saliência na superfície do ovário e pode ser detectado por ultra-som. Como resultado do acúmulo de líquido, a cavidade folicular aumenta de tamanho e a camada de células da granulosa da parede do folículo fica mais delgada, pois estas células não se multiplicam na mesma proporção que o crescimento do folículo. Esses folículos têm suas camadas de tecas muito espessas.

O processo total de crescimento do folículo, desde primordial até maduro, dura na mulher aproximadamente 90 dias.

Atresia Folicular

A maioria dos folículos ovarianos sofre atresia, processo pelo qual as células foliculares e ovócitos morrem e são eliminados por células fagocíticas. Folículos em qualquer fase de desenvolvimento (primordial, primário, pré-antral e antral) podem sofrer atresia (Fig. 22.12). Este processo é caracterizado por parada de mitoses nas células da granulosa, separação de células da granulosa da lâmina basal e morte do ovócito. Após a morte das células, macrófagos invadem o folículo e fagocitam os seus restos. Em um estágio posterior, fibroblastos ocupam a área do folículo e produzem uma cicatriz de colágeno que pode persistir por muito tempo. Embora a atresia folicular aconteça desde antes do nascimento até alguns anos depois da menopausa, há momentos em que é particularmente intensa. A atresia é grandemente acentuada logo após o nascimento, quando o efeito de hormônios maternos cessa, e durante a puberdade e a gravidez, quando acontecem marcadas modificações hormonais qualitativas e quantitativas.

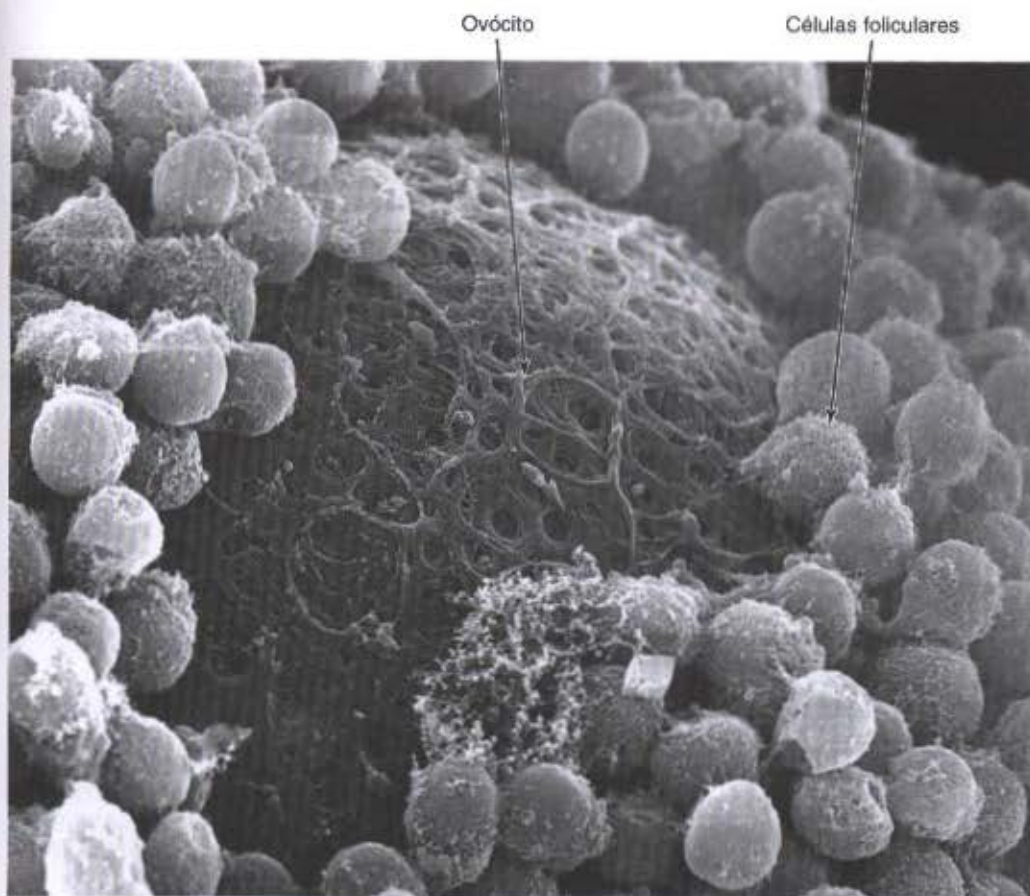



Fig. 22.8 Elétron-micrografia de varredura de um ovário, mostrando um ovócito envolvido por células foliculares. O ovócito está recoberto pela zona pelúcida, vista como uma malha irregular. Médio aumento. (Cortesia de C. Barros.)

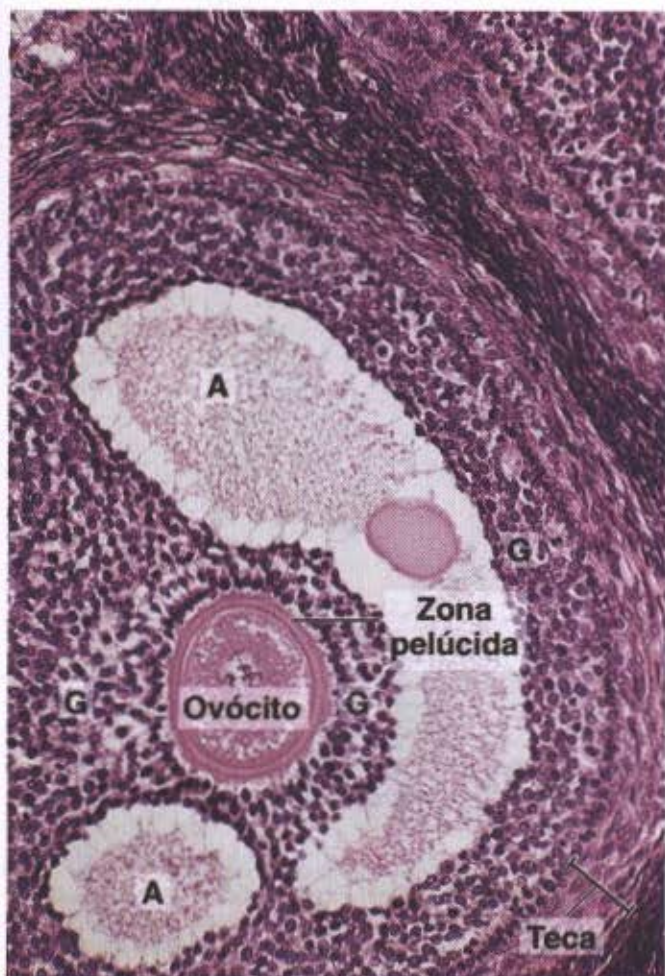



Fig. 22.9 Parte de um folículo antral. Cavidades (A) que se formam na camada granulosa se fundem e formarão uma grande cavidade, o antro. O ovócito é rodeado pela zona pelúcida. Células da granulosa (G) envolvem o ovócito e revestem a parede do folículo. Uma teca pode ser vista ao redor do folículo. Fotomicrografia. HE. Médio aumento.

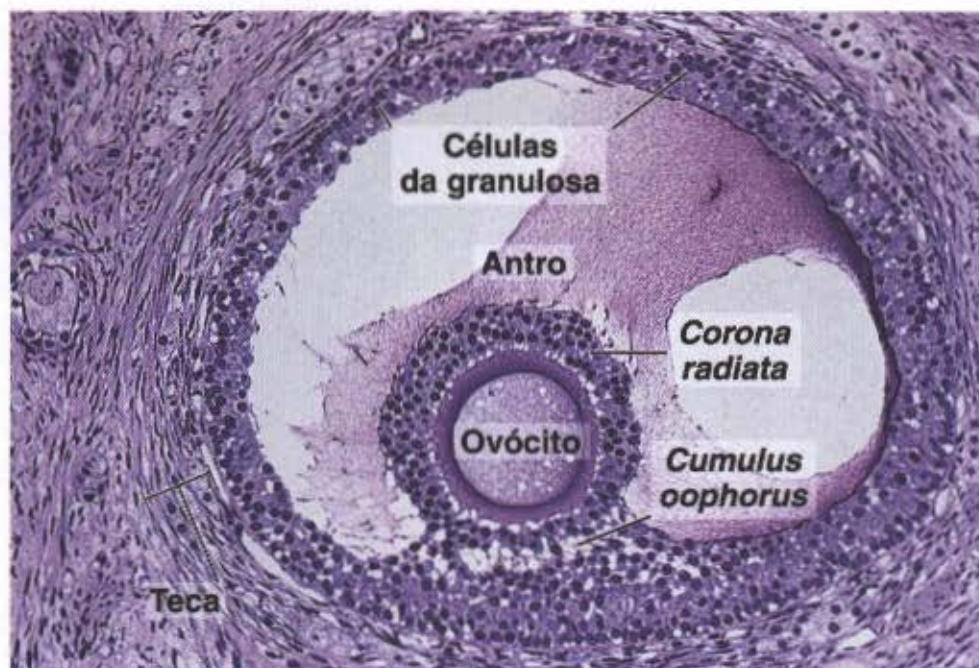



Fig. 22.10 Folículo antral contendo um ovócito envolvido por um conjunto de células da granulosa que formam a *corona radiata* e apoiado nas células da granulosa que constituem o *cumulus oophorus*. As células restantes da granulosa formam a parede do folículo e envolvem um grande antro. O folículo é envolvido por uma teca. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

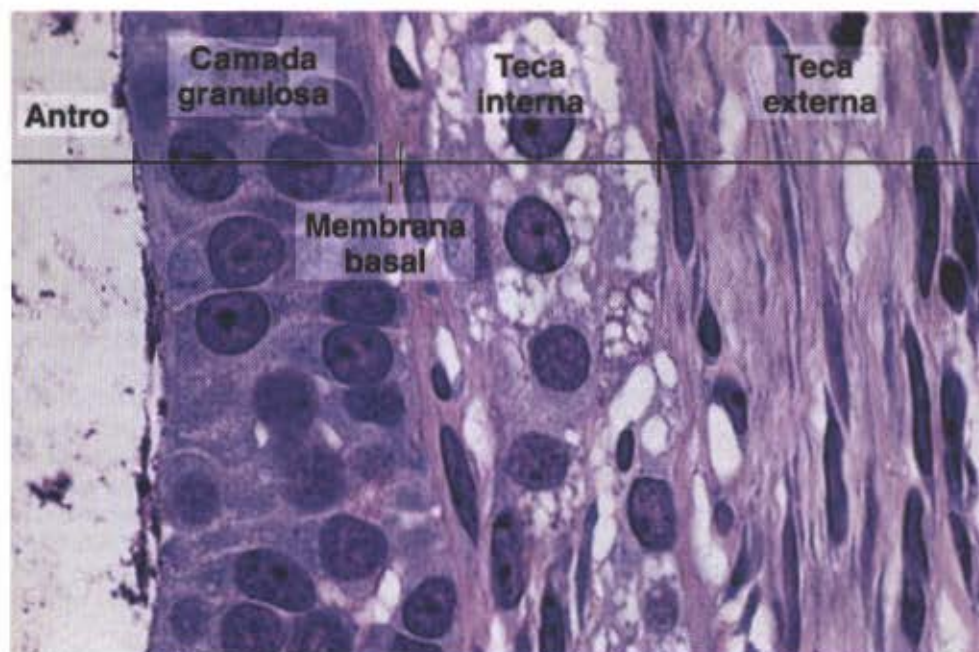



Fig. 22.11 Pequena porção da parede de um folículo antral observando-se o antro, a camada de células da granulosa e as tecas. A teca interna envolve o folículo e suas células são fracamente coradas porque o seu citoplasma contém gotículas de lipídios, uma característica de células produtoras de esteróides. A teca interna é envolvida pela teca externa, que se continua com o estroma do ovário. Uma membrana basal separa a camada granulosa da teca interna. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Grande aumento.

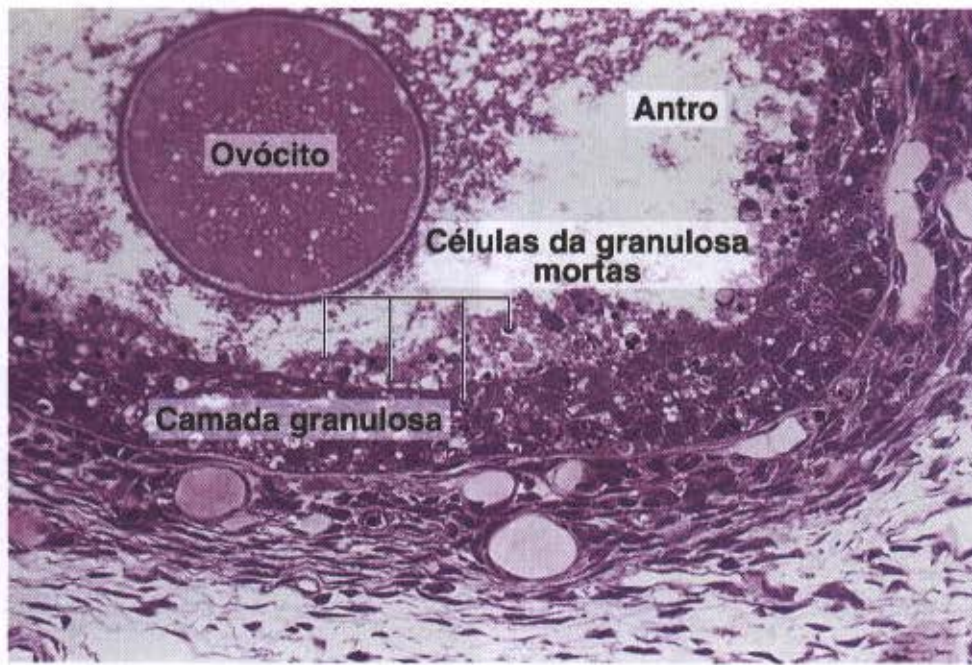



Fig. 22.12 Folículo atrésico caracterizado por: (1) morte de células da granulosa, muitas das quais são vistas soltas no antro; (2) as células da *corona radiata* se desprenderam do ovócito; (3) o ovócito está flutuando livremente no interior do antro. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

Ovulação

A ovulação consiste na ruptura de parte da parede do folículo maduro e a conseqüente liberação do ovócito, que será capturado pela extremidade dilatada da tuba uterina. Acontece freqüentemente na época próxima à metade do ciclo menstrual, isto é, ao redor do décimo quarto dia de um ciclo de 28 dias. Na mulher, normalmente só um ovócito é liberado pelo ovário durante cada ciclo, mas às vezes nenhum ovócito é ovulado (são ciclos anovulatórios). Às vezes, dois ou mais ovócitos podem ser expelidos ao mesmo tempo e se forem fertilizados podem desenvolver-se em dois ou mais embriões (gêmeos fraternos).

O estímulo para a ovulação é um pico de secreção de hormônio luteinizante, liberado pela hipófise em resposta aos altos níveis de estrógeno circulante produzido pelos folículos em crescimento. Poucos minutos após o aumento de LH circulante há um aumento do fluxo de sangue no ovário, e proteínas do plasma escoam por capilares e vênulas pós-capilares, resultando em um edema. Há uma liberação local de prostaglandinas, histamina, vasopressina e colagenase. As células da granulosa produzem mais ácido hialurônico e se soltam de sua camada. Uma pequena área da parede do folículo se enfraquece por causa da degradação de colágeno da túnica albugínea, por causa de isquemia e pela morte de algumas células. Essa fraqueza localizada, combinada com uma pressão aumentada do fluido folicular e possivelmente também de contração de células musculares lisas que circundam o folículo, conduz à ruptura de parte da parede exterior do folículo e à ovulação. Uma indicação de ovulação iminente é o aparecimento na superfície do folículo de uma marca, o **estigma**, no qual o fluxo de sangue cessa, resultando em uma mudança local de cor e transparência da parede folicular. Devido à ruptura da parede folicular, o ovócito (e o primeiro corpo polar), envoltos pela zona pelúcida, pela *corona radiata* e juntamente com um pouco de fluido folicular, deixam o ovário e entram na extremidade aberta da tuba uterina, onde o ovócito pode ser fertilizado. Se isto não acontecer dentro das primeiras 24 horas após a ovulação, ele degenera e é fagocitado.

A primeira divisão meiótica é completada um pouco antes da ovulação (até este momento o ovócito estava em prófase I da meiose, iniciada durante a vida fetal). Os cromossomos são divididos igualmente entre as células-filhas, mas um dos ovócitos secundários retém quase todo o citoplasma. O outro se torna o **primeiro corpúsculo polar**, uma célula muito pequena que contém um pequeno núcleo e uma quantidade mínima de citoplasma. Imediatamente depois de expulsão do primeiro corpo polar o núcleo do ovócito inicia a segunda divisão da meiose, que estaciona em metáfase até que haja fertilização.

Corpo Lúteo

Após a ovulação, as células da granulosa e as células da teca interna do folículo que ovulou se reorganizam e formam uma glândula endócrina temporária chamada **corpo lúteo**, situado na camada cortical do ovário.

A liberação do fluido folicular resulta em um colapso da parede do folículo, que se torna pregueada (Fig. 22.13). Devido à ovulação, um pouco de sangue pode fluir para a cavidade do antro folicular, onde coagula e é depois invadido por tecido conjuntivo. Este tecido conjuntivo, acompanhado de restos de coágulos de sangue que são gradualmente removidos, constitui a parte mais central do corpo lúteo.

Fig. 22.13 Parte de um corpo lúteo. As células granulosa-luteínicas, que constituem a maior parte do corpo lúteo, derivam da camada granulosa. Elas são maiores e menos coradas que as células teca-luteínicas, pequenas e mais coradas, originadas da teca interna.

Fig. 22.14 Pequena porção de um corpo lúteo. A maioria das células presentes na figura são células granulosa-luteínicas. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

Embora as células da granulosa não se dividam depois da ovulação, elas aumentam muito de tamanho (20-35 μm de diâmetro). Elas compõem aproximadamente 80% do parênquima do corpo lúteo e passam a ser chamadas **células granulosa-luteínicas** (Fig. 22.14), com características de células secretoras de esteróides. Isso contrasta com a sua estrutura no folículo pré-ovulatório, onde tinham aspecto de células secretoras de proteínas.

As células da teca interna também contribuem para a formação do corpo lúteo, originando as células teca-luteínicas (Fig. 22.13). Estas são semelhantes às granulosa-luteínicas, mas são menores (aproximadamente 15 μm de diâmetro) e se coram mais intensamente. Elas tendem a se acumular nas pregas da parede do corpo lúteo.

Os vasos sanguíneos e linfáticos, que eram restritos à teca interna, agora crescem, dirigem-se para o interior do corpo lúteo e formam uma abundante rede vascular.

A reorganização do folículo ovulado e o desenvolvimento do corpo lúteo resultam de estímulo pelo hormônio luteinizante liberado antes da ovulação (Fig. 22.15). Ainda sob efeito do LH, as células modificam seus componentes enzimáticos e começam a secretar progesterona e estrógenos.

O destino do corpo lúteo depende de como ele é estimulado após a sua formação. Pelo estímulo inicial de LH (que ocasionou a ovulação) o corpo lúteo é programado para secretar durante 10-12 dias. Se não houver nenhum estímulo adicional, suas células degeneram por apoptose. Isto é o que acontece quando uma gravidez não se estabelece. Uma das conseqüências da secreção decrescente de progesterona (por falta de estímulo de LH) é a menstruação, que é a descamação de parte da mucosa uterina. Altas taxas de estrógeno circulante inibem a liberação de FSH pela hipófise. No entanto, depois da degeneração do corpo lúteo, a concentração de esteróides do sangue diminui e FSH é liberado em quantidades maiores, estimulando o crescimento de outro grupo de folículos e iniciando o ciclo menstrual seguinte. O corpo lúteo que dura só parte de um ciclo menstrual é chamado **corpo lúteo de menstruação**. Seus restos são fagocitados por macrófagos. Fibroblastos vizinhos invadem a área e produzem uma cicatriz de tecido conjuntivo denso chamada **corpo *albicans*** (corpo branco, por causa da sua grande quantidade de colágeno) (Fig. 22.16).

É óbvio que se uma gravidez se instalar, a mucosa uterina não pode descamar. Se isto acontecer, o embrião im-

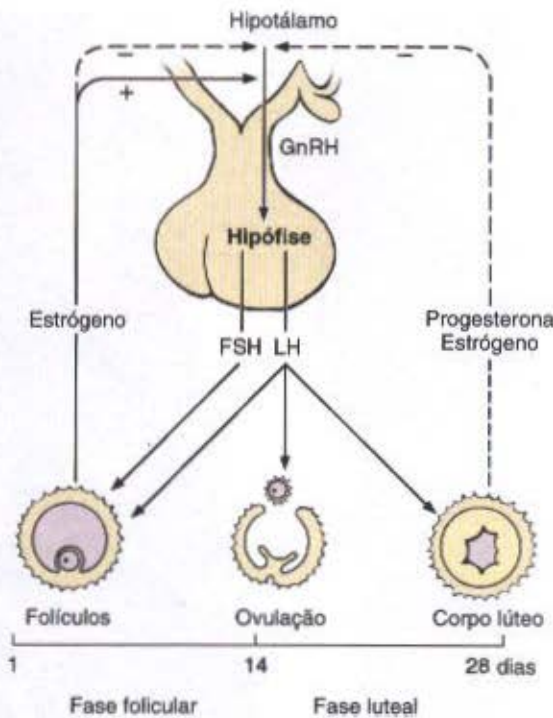



Fig. 22.15 Os hormônios hipofisários controlam a maioria das funções ovarianas. O hormônio folículo-estimulante (FSH) estimula o crescimento dos folículos e a síntese de estrógeno pelas células da granulosa. O hormônio luteotrófico (LH) induz ovulação e transforma a camada de granulosa e a teca interna em uma glândula endócrina, o corpo lúteo. Estrógeno e progesterona, produzidos no ovário, agem no hipotálamo estimulando ou inibindo a secreção de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

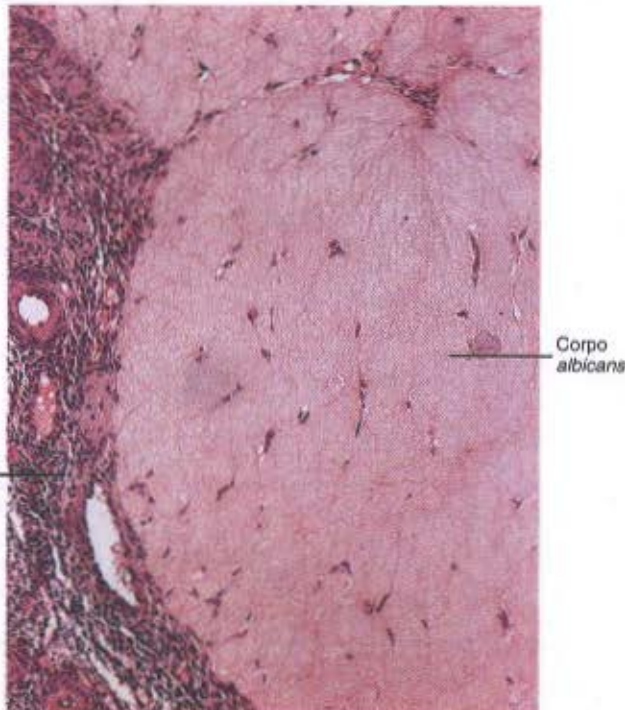



Fig. 22.16 O corpo *albicans* é a cicatriz de tecido conjuntivo que substitui um corpo lúteo após sua involução. HE. Médio aumento. (Fotomicrografia obtida por P.A. Abrahamsohn.)

plantado morre e esta gravidez resultará em um aborto. Um sinal para o corpo lúteo é dado pelo embrião implantado, cujas células trofoblásticas sintetizam um hormônio chamado **gonadotropina coriônica humana (HCG)**. A ação do HCG é semelhante à do LH, estimulando o corpo lúteo. Assim, o HCG resgata o corpo lúteo da degeneração, causa crescimento adicional desta glândula endócrina e estimula a secreção de progesterona (isso manterá a mucosa uterina ao longo da gravidez). A progesterona, além de manter a mucosa uterina, também estimula a secreção das glândulas uterinas, o que provavelmente é importante para a nutrição do embrião antes da placenta se tornar funcional. Este é o **corpo lúteo de gravidez**, que persiste durante 4-5 meses e em seguida degenera e é substituído por um corpo *albicans*, que é muito maior que o de menstruação.

Células Intersticiais

Embora as células da granulosa e os ovócitos degenerem durante a atresia folicular, as células de teca interna freqüentemente persistem isoladas ou em pequenos grupos no estroma cortical e são chamadas **células intersticiais**. Presentes desde a infância até a menopausa, as células intersticiais são ativas secretoras de esteróides, estimuladas por LH.

TUBA UTERINA

As **tubas uterinas** ou ovidutos são dois tubos musculares de grande mobilidade, medindo cada um aproximadamente 12 cm de comprimento (Fig. 22.1). Uma de suas extremidades – o **infundíbulo** – abre-se na cavidade peritoneal próximo ao ovário e possui prolongamentos em forma de franjas chamados **fímbrias**; a outra extremidade – denominada **intramural** – atravessa a parede do útero e se abre no interior deste órgão.

A parede da tuba uterina é composta de três camadas: 1) uma mucosa; 2) uma espessa camada muscular de músculo liso disposto em uma camada circular ou espiral interna e uma camada longitudinal externa; 3) uma serosa formada de uma lâmina visceral de peritônio.

A mucosa tem dobras longitudinais que são muito numerosas na ampola. Em seções transversais o lúmen da ampola se assemelha a um labirinto (Fig. 22.17). Estas dobras ficam menores nos segmentos da tuba mais próximos ao útero. Na porção intramural, as dobras são reduzidas a pequenas protuberâncias e a superfície interna da mucosa é quase lisa.

A mucosa é formada de um epitélio colunar simples e de uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo. O epitélio contém dois tipos de células, um é ciliado e o outro é secretor (Figs. 22.18 e 22.19). Os cílios batem em direção do útero, movimentando nesta direção uma película de muco que cobre sua superfície. Este líquido consiste principalmente em produtos das células secretoras, que estão interpostas entre as células ciliadas. No momento da ovulação, a tuba uterina exibe movimento ativo e a sua extremidade afunilada (com numerosas fímbrias) se coloca muito perto da superfície do ovário. Isto favorece a captação do ovócito que foi ovulado. A secreção tem funções nutritivas e protetoras com relação ao ovócito. A secreção também promove ativação (**capacitação**) dos espermatozóides.

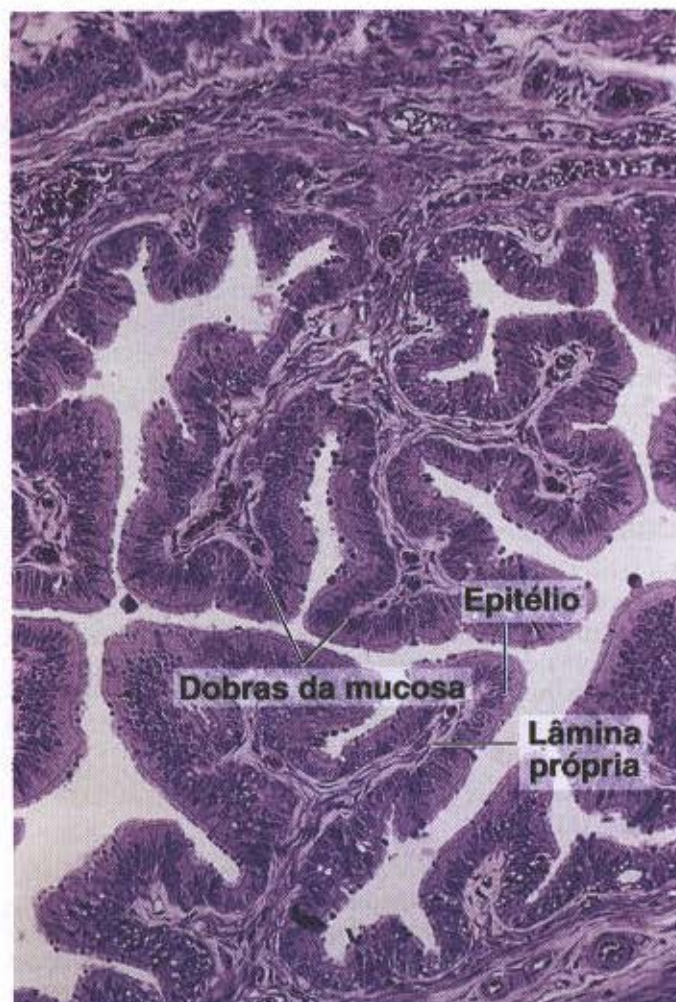



Fig. 22.17 Parte da parede da tuba uterina. A mucosa intensamente pregueada indica que esta região está próxima do ovário. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Pequeno aumento.

Fig. 22.18 O epitélio que reveste a tuba uterina é formado de células ciliadas e de células secretoras não ciliadas, mais fortemente coradas. As células ciliadas contribuem para o transporte do ovócito ou do zigoto ao útero. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Grande aumento.

A fertilização normalmente acontece na ampola e reconstitui o número diplóide de cromossomos típico da espécie. A fertilização age também como um estímulo para o ovócito completar a segunda divisão meiótica, ao fim da qual o ovócito primário passa a ser um ovócito secundário. A *corona radiata*, que normalmente envolve o ovócito no momento da fertilização, é ainda mantida por algum tempo durante a passagem do ovócito pelo tuba uterina. A menos que seja fertilizado, o ovócito permanece viável por um máximo de cerca de 24 horas. Se a fertilização não acontecer, o ovócito sofre autólise na tuba uterina sem completar a segunda divisão de maturação.

Uma vez fertilizado, o ovócito, agora chamado **zigoto**, inicia uma série de divisões celulares e é transportado para o útero, um processo que dura aproximadamente 5 dias. A contração de músculo liso e a atividade das células ciliadas transportam o ovócito ou o zigoto ao longo do infundíbulo e do restante da tuba. Este movimento também impede a passagem de microrganismos do útero para a cavidade peritoneal. O transporte do ovócito ou do zigoto para o útero é normal em mulheres com síndrome de cílio imóvel, indicando que a atividade ciliar não é essencial para este transporte.

APLICAÇÃO MÉDICA

Em casos de implantação anormal, o embrião pode fixar-se na tuba uterina (**gravidez ectópica**). Neste caso, a lâmina própria da mucosa reage como o endométrio, formando numerosas células deciduais. Por causa de seu pequeno diâmetro, a tuba uterina não tem capacidade de conter o embrião, quando este inicia seu crescimento, e se rompe, causando uma extensa hemorragia que pode ser fatal se não tratada a tempo.

ÚTERO

O útero tem a forma de uma pêra em que o **corpo do útero** é a porção dilatada cuja parte superior, em forma de cúpula, é chamada **fundo do útero**; a sua porção estrei-

ada, que se abre na vagina, é a **cérvix** ou **colo uterino** (Fig. 22.1).

A parede do útero é relativamente espessa e formada de rês camadas. Externamente há uma **serosa** – constituída le mesotélio e tecido conjuntivo – ou, dependendo da porção do órgão, uma **adventícia** – constituída de tecido onjuntivo sem revestimento de mesotélio. As outras camadas uterinas são o **miométrio**, uma espessa camada de músculo liso, e o **endométrio**, ou mucosa uterina.

Miométrio

O miométrio, a camada mais espessa do útero, está composto de pacotes de fibras musculares lisas separadas por ecido conjuntivo. Os pacotes de músculo liso se distribuem em quatro camadas não muito bem definidas. A primeira e a quarta camadas são compostas principalmente le fibras dispostas longitudinalmente, isto é, paralelas ao eixo longo do órgão. As camadas intermediárias contêm os grandes vasos sanguíneos que irrigam o órgão.

Durante a gravidez, o miométrio passa por um período le grande crescimento como resultado de hiperplasia (um aumento no número de células musculares lisas) e hipertrofia (um aumento no tamanho das células). Durante esta ase, muitas células musculares lisas adquirem características ultra-estruturais de células secretoras de proteínas e sintetizam ativamente colágeno, cuja quantidade aumenta significantemente no útero. Após a gravidez há degeneração de algumas células musculares lisas, redução no tamanho de outras e degradação enzimática de colágeno. O útero reduz seu tamanho para as dimensões aproximadas de antes da gravidez.

Endométrio

O endométrio consiste em um epitélio e uma lâmina própria que contém glândulas tubulares simples que às vezes se ramificam nas porções mais profundas (próximo do miométrio). As células que revestem a cavidade uterina se organizam em um epitélio colunar simples formado de células ciliadas e de células secretoras. O epitélio das glândulas uterinas é semelhante ao epitélio superficial, mas células ciliadas são raras dentro das glândulas. O tecido conjuntivo da lâmina própria é rico em fibroblastos e contém abundante matriz extracelular. As fibras de tecido conjuntivo são constituídas principalmente de colágeno de tipo III.

O endométrio pode ser subdividido em duas camadas: 1) a **camada basal**, mais profunda, adjacente ao miométrio, constituída por tecido conjuntivo e pela porção inicial das glândulas uterinas; 2) a **camada funcional**, formada pelo restante do tecido conjuntivo da lâmina própria, pela por-

Fig. 22.19 Elétron-micrografia de varredura mostrando o revestimento de uma tuba uterina. Note os abundantes cílios. No centro está presente o ápice de uma célula secretora, coberto por curtos microvilos. Grande aumento. (Cortesia de K.R. Porter.)

ção final e desembocadura das glândulas e também pelo epitélio superficial. Enquanto a camada funcional sofre mudanças intensas durante os ciclos menstruais, a basal permanece quase inalterada.

Os vasos sanguíneos que irrigam o endométrio são muito importantes para o fenômeno cíclico de perda de parte do endométrio durante a menstruação. Das **artérias arqueadas**, que se orientam circunferencialmente nas camadas médias do miométrio, partem dois grupos de artérias que provêem sangue para o endométrio: as **artérias retas**, que irrigam a camada basal, e as **artérias espirais**, que irrigam a camada funcional.

O Ciclo Menstrual

Estrógenos e progesterona controlam grande parte da estrutura e funções dos órgãos do aparelho reprodutor feminino. A proliferação, diferenciação e secreção das células epiteliais, como também o tecido conjuntivo, dependem desses hormônios. Mesmo antes do nascimento esses órgãos são influenciados por estrógenos e progesterona, que circulam no sangue materno e alcançam o feto pela placenta (Fig. 22.20). Depois da menopausa, a síntese diminuída desses hormônios causa uma involução geral dos órgãos reprodutores.

Depois da puberdade os hormônios ovarianos, por estímulo da adeno-hipófise, fazem com que o endométrio passe por modificações estruturais cíclicas durante o ciclo menstrual. A duração do ciclo menstrual é variável, mas dura em média 28 dias.

Ciclos menstruais geralmente começam entre 12 e 15 anos de idade e continuam até os 45-50 anos. Como os ciclos menstruais são conseqüência de eventos ovarianos relacionados à produção de ovócitos, a mulher só é fértil durante o período em que ela estiver tendo ciclos menstruais. Isto não significa, no entanto, que a atividade sexual termine na menopausa; somente a fertilidade cessa.

Para finalidades práticas, considera-se o começo de um ciclo menstrual como o dia em que se inicia o sangramento menstrual. Este sangramento consiste em minúsculos fragmentos de endométrio misturados com sangue dos vasos sanguíneos rompidos durante a menstruação. A **fase menstrual** do ciclo dura em média três a quatro dias. A fase seguinte do ciclo menstrual é denominada **fase proliferativa**, que é seguida pela **fase secretória** (ou **luteal**). A fase secretória começa após a ovulação e dura aproximadamente 14 dias. A duração da fase proliferativa é variável, em média 10 dias. Apesar desta divisão em fases, as mudanças estruturais que acontecem durante o ciclo são graduais; a divisão em fases depende da secreção diferencial de hormônios ovarianos que se reflete em diferentes situações funcionais e clínicas da mulher durante o ciclo.

FASE PROLIFERATIVA, FOLICULAR OU ESTROGÊNICA

A mucosa uterina é bastante delgada após sofrer descamação na fase menstrual, medindo cerca de 0,5 mm. O começo da fase proliferativa coincide com o crescimento rápido de um pequeno grupo de folículos ovarianos que, quando o ciclo se iniciou, estavam provavelmente na transição entre folículos pré-antrais e antrais. Quando sua teca interna se desenvolve, esses folículos começam ativamente a secretar estrógenos, cujas concentrações plasmáticas aumentam gradualmente.

Os estrógenos agem no endométrio induzindo a proliferação celular, que reconstitui o endométrio perdido durante menstruação (o estrógeno age também em outras partes do sistema reprodutor, por exemplo, induzindo a produção de cílios nas células do epitélio da tuba uterina).

Durante a fase proliferativa o endométrio está coberto por um epitélio colunar simples (Fig. 22.21). As glândulas, formadas por um epitélio colunar simples, são tubos retilíneos e seu lúmen é estreito (Fig. 22.22). As células epiteliais gradualmente acumulam cisternas de retículo endoplasmático granuloso e o aparelho de Golgi aumenta de tamanho, em preparação para um crescimento da sua atividade secretora. Ao término da fase proliferativa, o endométrio mede cerca de 2 a 3 mm de espessura.

FASE SECRETÓRIA OU LUTEAL

A fase secretória começa depois da ovulação e resulta da ação de progesterona secretada pelo corpo lúteo. Atuando sobre glândulas que se desenvolveram pela ação de estrógeno, a progesterona continua estimulando as células glandulares. As células epiteliais começam a acumular glicogênio na porção infranuclear. Em seguida a quantidade de glicogênio das células diminui, e produtos de secreção dilatam o lúmen das glândulas. Uma característica importante desta fase é o fato das glândulas se tornarem muito tortuosas (Figs. 22.22 e 22.24). Nesta fase, o endométrio alcança sua máxima espessura (5 mm) como resultado do crescimento da mucosa, do acúmulo de secreção e do edema no estroma. Mitoses são raras durante a fase secretória.

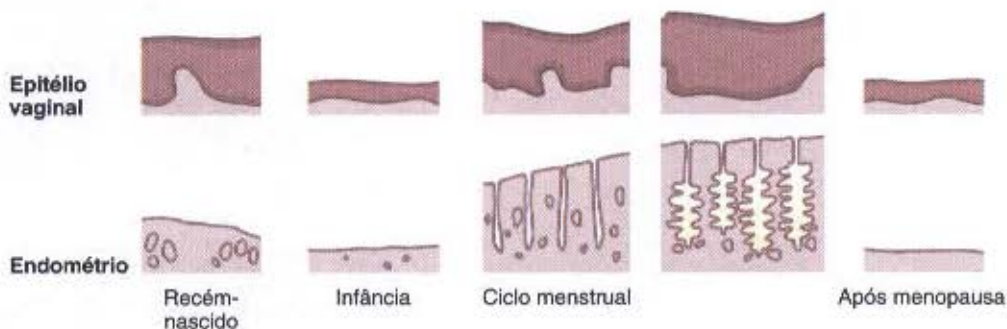



Fig. 22.20 Durante toda a vida de uma mulher a estrutura e as funções do epitélio vaginal e do endométrio são influenciadas por hormônios ovarianos.

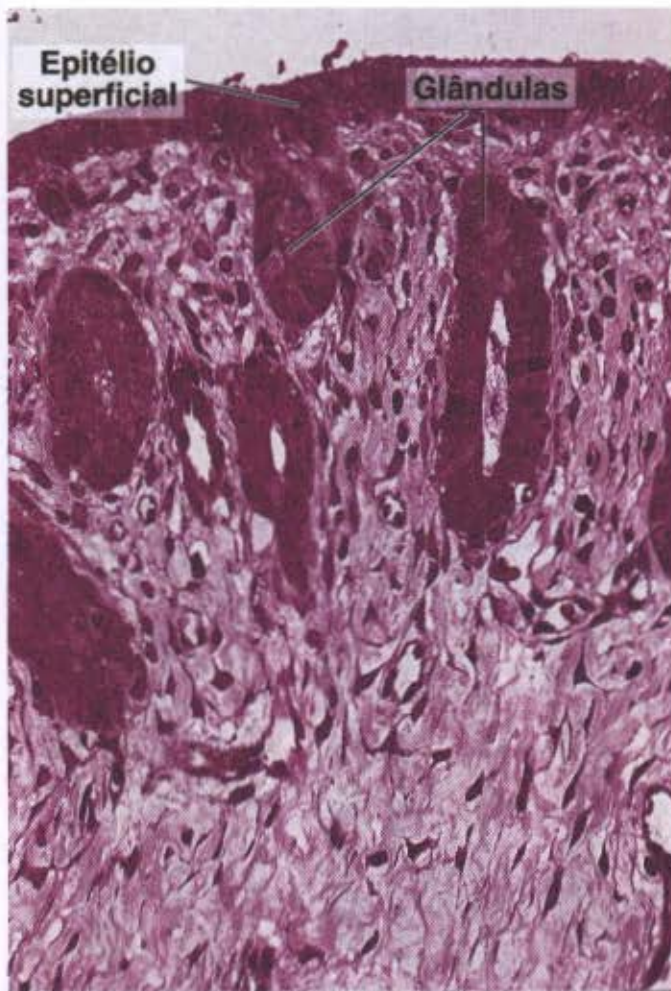



Fig. 22.21 Camada superficial do endométrio durante a fase proliferativa, mostrando o epitélio superficial e as glândulas uterinas envolvidas pela lâmina própria composta de tecido conjuntivo frouxo. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

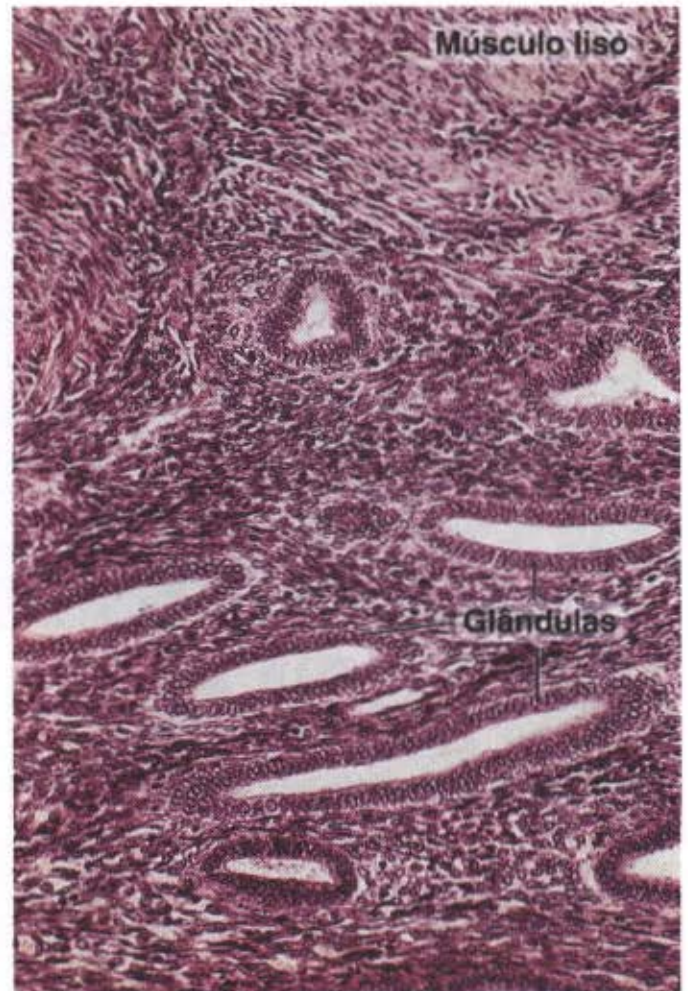



Fig. 22.22 Glândula uterina retilínea em um endométrio na fase proliferativa. Observa-se também músculo liso do miométrio. Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.

Se ocorrer fertilização, o embrião terá sido transportado ao útero e aderido ao epitélio uterino durante a fase secretória, cerca de sete ou oito dias depois da ovulação. Possivelmente a secreção das glândulas seja uma fonte de nutrição para o embrião antes de sua implantação no endométrio.

Outro papel importante da progesterona é inibir contrações das células musculares lisas do miométrio, que poderiam interferir com a implantação do embrião.

FASE MENSTRUAL

Se não ocorrer a fertilização do ovócito e a implantação do embrião, o corpo lúteo deixa de funcionar 10 a 12 dias depois da ovulação. Em conseqüência, diminuem rapidamente os níveis de progesterona e estrógenos no sangue. Isto causa vários ciclos de contração das artérias espirais, bloqueando o fluxo de sangue e produzindo isquemia, causando morte (por necrose) das paredes das artérias assim como da porção da camada funcional do endométrio irrigada por esses vasos. As artérias se rompem após os locais de constrição e o sangramento começa. Uma porção da camada funcional do endométrio é separada, e o resto do endométrio encolhe devido à perda de fluido intersticial. A quantidade de endométrio e sangue perdida varia entre diferentes mulheres e até mesmo na mesma mulher em diferentes ciclos.

Ao término da fase menstrual, o endométrio é reduzido a uma camada muito delgada. O endométrio está assim pronto para começar um novo ciclo, pois suas células começam a se dividir para reconstituir a mucosa. A Tabela 22.1 resume os principais eventos do ciclo menstrual.

ENDOMÉTRIO GRÁVIDO

Se houve uma implantação embrionária, as células trofoblásticas produzem gonadotropina coriônica que estimula o corpo lúteo a continuar secretando progesterona. Portanto, assim que a gravidez se estabelece, a menstruação é suspensa e o ciclo menstrual é adiado durante toda a duração da gravidez. A progesterona faz as glândulas uterinas ficarem mais dilatadas, mais tortuosas e produzirem mais secreção que durante a fase secretória.

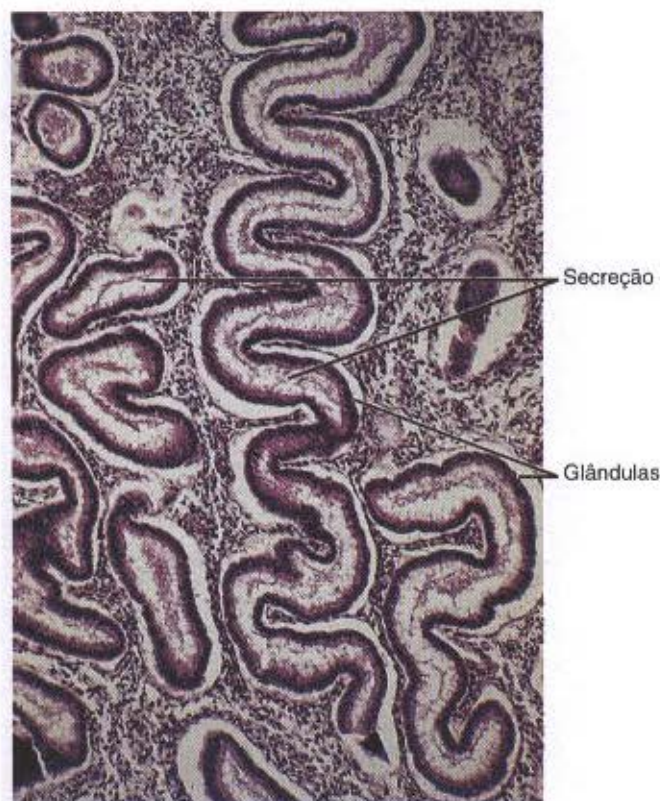



Fig. 22.23 Durante a fase de luteal as glândulas uterinas se tornam tortuosas e o seu lúmen é preenchido por secreção. Um certo grau de edema está presente no tecido conjuntivo. Fotomicrografia. HE. Médio aumento. Inserto: Grande aumento de uma glândula.

Fig. 22.24 Modificações das glândulas uterinas e das células glandulares durante o ciclo menstrual. Na fase proliferativa as glândulas têm forma de túbulos retos e suas células não mostram nenhuma atividade secretora. Na fase secretória inicial as glândulas começam a ficar tortuosas e as células acumulam glicogênio na região basal. Na fase secretória avançada as glândulas são muito tortuosas e suas células exibem secreção nas suas porções apicais. (Reproduzido, com permissão, de Krstić RV, Human microscopic anatomy, Springer, 1991.)

Implantação, Decídua e Placenta

O ovócito humano é fertilizado no terço lateral da tuba uterina e o zigoto sofre sucessivas divisões celulares à medida que é transportado para o útero. Forma-se um conjunto compacto de células, a **mórula**. Esta é envolvida pela zona pelúcida e seu diâmetro é semelhante ao do ovócito fertilizado. As células resultantes da segmentação do zigoto são chamadas blastômeros. Como o zigoto não cresce em tamanho, os blastômeros se tornam menores a cada divisão.

Uma cavidade cheia de líquido se desenvolve no centro da mórula, que passa a ser chamada de **blastocisto**, que é a fase na qual o embrião chega no útero. No blastocisto os blastômeros se organizam em uma camada periférica (**trofoblasto**), enquanto alguns blastômeros se agrupam em um dos pólos no interior da cavidade (**massa celular interna** ou **embrioblasto**). Esta fase de desenvolvimento corresponde aproximadamente ao quarto ou quinto dia depois da ovulação. O blastocisto permanece no lúmen do útero durante mais dois ou três dias e entra em contato com a superfície do endométrio, embebido na secreção das glândulas endometriais. A zona pelúcida é então removida, permitindo às células do trofoblasto interagir com as células do epitélio superficial do endométrio.

A **implantação** ou **nidação** compreende a adesão do embrião às células do epitélio endometrial seguida pela penetração do embrião na mucosa uterina. Este tipo de implantação é chamado **intersticial** e acontece em humanos e em alguns outros mamíferos. Este processo começa ao redor do sétimo dia, e em torno do nono dia após a ovulação o embrião está totalmente imerso no endométrio, do qual receberá proteção e nutrição durante a gravidez.

Após a implantação do embrião, o tecido conjuntivo endometrial sofre mudanças profundas. Os fibroblastos da lâmina própria aumentam de tamanho, tornam-se arredondados e exibem características de células produtoras de proteínas. Eles são agora chamados **células deciduais** e o endométrio inteiro recebe o nome de **decídua**. Esta pode ser dividida em três porções: **decídua basal**, situada entre

Tabela 22.1 Resumo dos principais acontecimentos do ciclo menstrual

	Fase do Ciclo				
	Proliferativa	**Secretória ou Luteal**			**Menstrual**
Principais ações dos hormônios hipofisários	FSH estimula o crescimento rápido de folículos ovarianos	Pico de LH no início da fase secretória, liberado por estímulo de estrógeno, induz ovulação e desenvolvimento do corpo lúteo			
Principais eventos no ovário	Crescimento de folículos ovarianos, folículo dominante alcança fase de folículo pré-ovulatório	Ovulação	Desenvolvimento do corpo lúteo	Degeneração do corpo lúteo	
Hormônio ovariano predominante	Estrógenos, produzidos pelos folículos em crescimento, agem na vagina, tuba e útero	Progesterona, produzida pelo corpo lúteo, age principalmente no útero		Produção de progesterona cessa	
Principais eventos no endométrio	Crescimento da mucosa após a menstruação	Crescimento adicional da mucosa, glândulas se tornam tortuosas, secreção			Descamação de parte da mucosa cerca de 14 dias após ovulação

o embrião e o miométrio; **decídua capsular**, entre o embrião e o lúmen uterino; e **decídua parietal**, no restante da mucosa uterina (Fig. 22.25).

Placenta

A placenta é um órgão temporário que serve como local de trocas fisiológicas entre a mãe e o embrião ou feto. Consiste em uma parte fetal (**cório**) e uma parte materna (**decídua basal**). Assim, a placenta é composta de células derivadas de dois indivíduos geneticamente distintos.

A decídua basal fornece sangue arterial materno para a placenta e recebe sangue venoso de espaços sanguíneos que existem dentro da placenta. A placenta é também um órgão endócrino, produzindo hormônios como gonadotropina coriônica (HCG), tireotropina coriônica, corticotropina coriônica, estrógenos e progesterona. Secreta também um hormônio protéico chamado somatomamotropina coriônica humana, que tem atividade lactogênica e estimula o crescimento.

Informações mais detalhadas sobre o desenvolvimento embrionário e sobre a estrutura e a formação da placenta devem ser buscadas em livros-texto de embriologia.

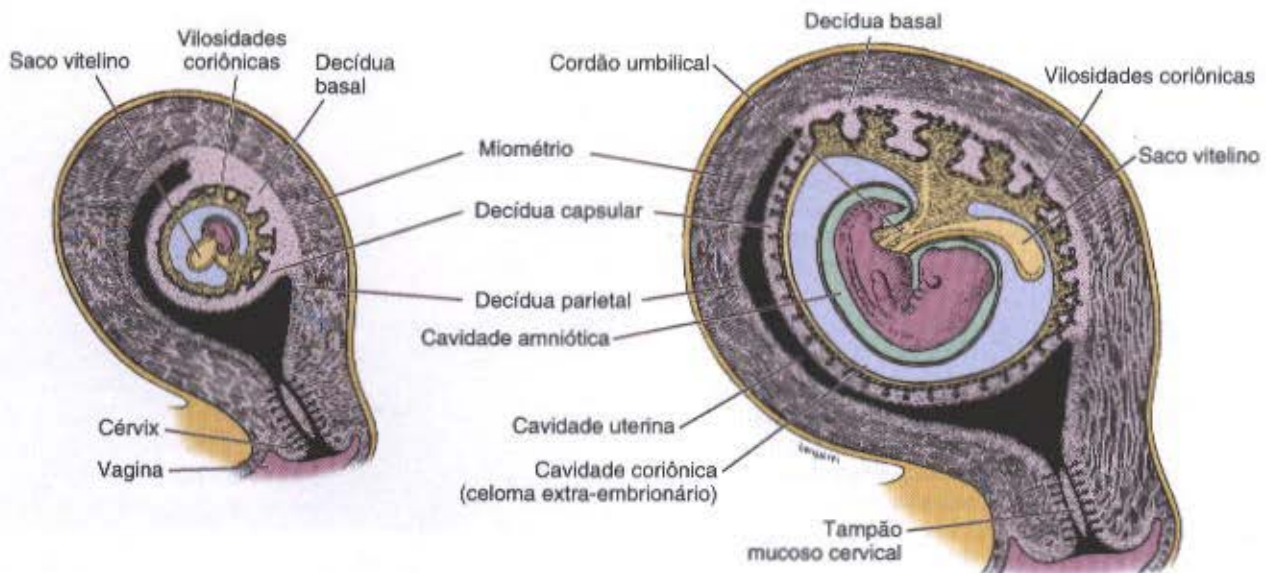



Fig. 22.25 Durante a gravidez as células conjuntivas endometriais se transformam em células deciduais. O endométrio é chamado então de decídua, na qual podem ser reconhecidas três regiões: decídua basal, capsular e parietal.

APLICAÇÃO MÉDICA

A adesão inicial do embrião normalmente ocorre nas paredes ventrais ou dorsais do corpo do útero. Com uma certa freqüência, o embrião se prende perto do orifício interno do canal cervical. Neste caso a placenta ficará interposta entre o feto e a vagina, obstruindo a passagem do feto por ocasião do parto. Esta situação (chamada **placenta prévia**) deve ser reconhecida pelo médico, e o feto precisa ser resgatado por uma operação cesariana, caso contrário pode morrer. Às vezes, como já se mencionou, o embrião se prende ao epitélio da tuba uterina. Muito raramente, o zigoto pode entrar na cavidade abdominal, prender-se ao peritônio e se desenvolver.

Cérvix Uterina

A cérvix é a porção cilíndrica, mais baixa do útero (Fig. 22.1). A estrutura histológica desta porção difere do resto do útero. A mucosa é revestida de um epitélio colunar simples secretor de muco. A cérvix tem poucas fibras de músculo liso e consiste principalmente (85%) em tecido conjuntivo denso. A porção externa da cérvix, que faz saliência no lúmen da vagina, é revestida por epitélio pavimentoso estratificado.

A mucosa da cérvix contém as **glândulas mucosas cervicais**, que se ramificam intensamente. Esta mucosa não sofre mudanças notáveis durante o ciclo menstrual e não descama durante a menstruação. Durante a gravidez, as células das glândulas mucosas cervicais proliferam e secretam um líquido mucoso mais abundante e mais viscoso.

As secreções cervicais têm um papel importante na fertilização. Na época da ovulação, as secreções mucosas são mais fluidas e facilitam a penetração do esperma no útero. Na fase luteal ou na gravidez, os níveis de progesterona alteram as secreções mucosas de forma que elas ficam mais viscosas e previnem a passagem de esperma, como também de microrganismos, para o interior do útero. A dilatação da cérvix que precede o parto se deve a intensa colagenólise, que promove o amolecimento de sua parede.

APLICAÇÃO MÉDICA

O câncer da cérvix (**câncer cervical**) é derivado de seu epitélio pavimentoso estratificado. Embora seja freqüente, a taxa de mortalidade é relativamente baixa (8 por 100.000). Esta baixa taxa é devida à descoberta do carcinoma em suas fases precoces, resultado de exames periódicos da cérvix e por análise citológica de esfregaços do epitélio cervical (teste de Papanicolaou).

Contracepção

Alguns dos procedimentos comuns para contracepção são:

1) A ingestão de hormônios ovarianos (a "pílula"), que inibe o pico de secreção de LH que induz ovulação.

2) A inserção de um pequeno pedaço de plástico ou cobre dentro da cavidade uterina (dispositivo intra-uterino, DIU). Supõe-se que ele cause uma reação inflamatória local que é espermicida.

3) A ingestão de um composto (RU486, "pílula do dia seguinte") que é um análogo de progesterona que se liga a seus receptores no útero, prevenindo a ação de progesterona e conseqüentemente a implantação do embrião.

VAGINA

A parede da vagina não tem glândulas e consiste em três camadas: **mucosa, muscular** e **adventícia**. O muco presente no lúmen da vagina se origina das glândulas da cérvix uterina.

O epitélio da mucosa vaginal de uma mulher adulta é pavimentoso estratificado e tem uma espessura de 150-200 μm. Suas células podem conter uma pequena quantidade de queratoialina, porém não ocorre queratinização intensa com transformação das células em placas de queratina, como nos epitélios queratinizados típicos (Fig. 22.26). Sob estímulo de estrógenos, o epitélio vaginal sintetiza e acumula uma grande quantidade de glicogênio, que é depositado no lúmen da vagina quando as células do epitélio vaginal descamam. Bactérias presentes na vagina metabolizam o glicogênio e produzem ácido láctico, que é responsável pelo pH da vagina, que é normalmente baixo. O ambiente ácido tem uma ação protetora contra alguns microrganismos patogênicos.

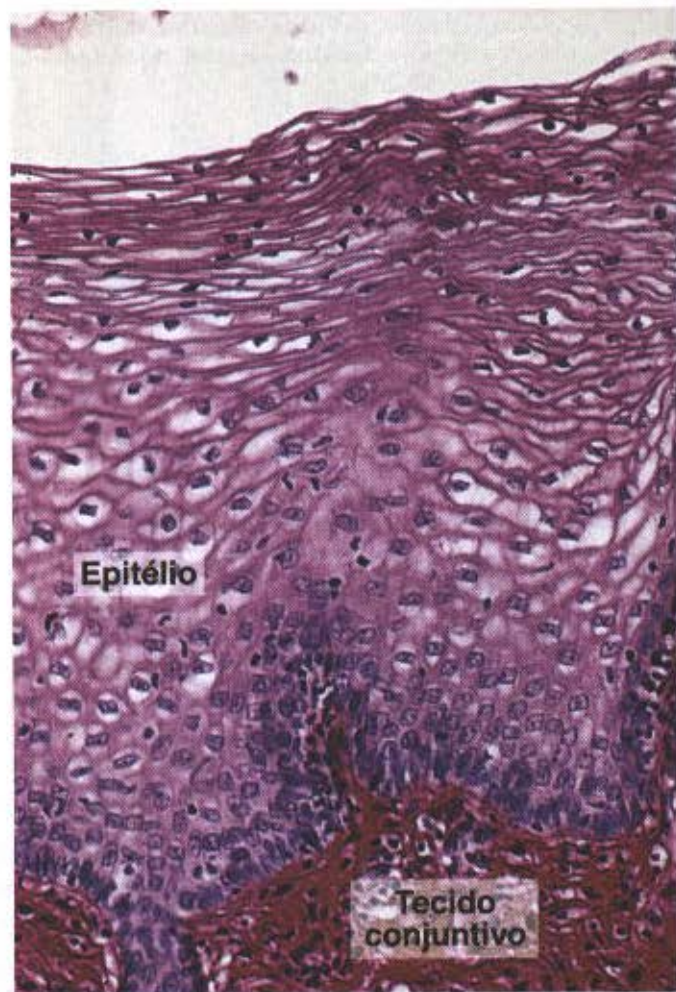



Fig. 22.26 Epitélio pavimentoso estratificado da vagina, apoiado em um tecido conjuntivo denso. O citoplasma das células epiteliais é claro por causa do acúmulo de grande quantidade de glicogênio. Fotomicrografia. PSH. Médio aumento.

A lâmina própria da mucosa vaginal é composta de tecido conjuntivo frouxo muito rico em fibras elásticas. Dentre as células da lâmina própria há quantidades relativamente grandes de linfócitos e neutrófilos. Durante certas fases do ciclo menstrual, esses dois tipos de leucócitos invadem o epitélio e passam para o lúmen da vagina. A mucosa vaginal é virtualmente destituída de terminações nervosas sensoriais, e as poucas terminações nervosas livres são provavelmente fibras de sensibilidade à dor.

A camada muscular da vagina é composta principalmente de pacotes longitudinais de fibras musculares lisas. Há alguns pacotes circulares, especialmente na parte mais interna (próximo à mucosa).

Externamente à camada muscular, uma camada de tecido conjuntivo denso, a adventícia, rica em espessas fibras elásticas, une a vagina aos tecidos circunvizinhos. A grande elasticidade da vagina se deve ao grande número de fibras elásticas no tecido conjuntivo de sua parede. Neste tecido conjuntivo há um plexo venoso extenso, feixes nervosos e grupos de células nervosas.

CITOLOGIA ESFOLIATIVA

APLICAÇÃO MÉDICA

A citologia esfoliativa é o estudo das características de células que normalmente descamam de várias superfícies do corpo. O exame citológico de células coletadas da vagina dá informações de muita importância clínica. Na mucosa vaginal de uma mulher adulta, são facilmente identificados cinco tipos de células: células da porção interna da camada basal (células basais), células da porção externa da camada basal (células parabasais), células da camada intermediária, células pré-queratinizadas e células queratinizadas. Baseando-se nas proporções dos tipos de células que aparecem em um esfregaço vaginal, podem ser obtidas valiosas informações sobre o estado hormonal da paciente (níveis de estrógeno e progesterona) e também podem ser observadas células cancerosas, permitindo a descoberta precoce de câncer cervical.

GENITÁLIA EXTERNA

A genitália externa feminina ou **vulva** consiste no **clitóris**, **pequenos lábios** e **grandes lábios**, além de algumas glândulas que se abrem no **vestíbulo**, o espaço que corresponde à abertura externa da vagina, incluído pelos pequenos lábios.

A uretra e os ductos das glândulas vestibulares se abrem no vestíbulo. As **glândulas vestibulares maiores**, ou **glândulas de Bartholin**, se situam a cada lado do vestíbulo. Estas glândulas são homólogas às glândulas bulbouretrais no homem. A inflamação destas glândulas e a formação de cistos muito dolorosos é uma reclamação bastante freqüente das mulheres ao ginecologista. As numerosas **glândulas vestibulares menores** se localizam mais freqüentemente ao redor da uretra e clitóris. Todas as glândulas vestibulares secretam muco.

O **clitóris** e o pênis são homólogos em origem embrionária e estrutura histológica. O clitóris é formado por dois corpos eréteis que terminam em uma glande clitoridiana rudimentar e um prepúcio. O clitóris é coberto por um epitélio pavimentoso estratificado.

Os lábios menores são dobras da mucosa vaginal que têm tecido conjuntivo penetrado por fibras elásticas. O epitélio pavimentoso estratificado que os cobre tem uma delgada camada de células queratinizadas na superfície. Glândulas sebáceas e sudoríparas estão presentes nas superfícies internas e externas dos lábios menores, cujo revestimento é, portanto, intermediário entre pele e mucosa.

Os lábios maiores são dobras de pele que contém uma grande quantidade de tecido adiposo e uma delgada camada de músculo liso. Sua superfície interna tem estrutura histológica semelhante à dos lábios menores. A superfície externa é coberta por pele e por pêlos espessos e ondulados. Glândulas sebáceas e sudoríparas são numerosas em ambas as superfícies.

A genitália externa é abundantemente provida de terminações nervosas sensoriais táteis, além de corpúsculos de Meissner e de Pacini, que contribuem para a fisiologia do estímulo sexual.

GLÂNDULAS MAMÁRIAS

Cada glândula mamária consiste em 15 a 25 lóbulos de glândulas túbulo-alveolares compostas, cuja função é secretar **leite** para nutrir os recém-nascidos. Cada lóbulo, separado dos vizinhos por tecido conjuntivo denso e muito tecido adiposo, é na realidade uma glândula individualizada com seu próprio ducto excretor, chamado **ducto galactóforo** (Fig. 22.27). Esses ductos, medindo 2-4,5 cm de comprimento, emergem independentemente no mamilo, que tem 15-25 aberturas, cada uma com aproximadamente 0,5 mm de diâmetro. A estrutura histológica das glândulas mamárias varia de acordo com o sexo, idade e estado fisiológico.

Estrutura das Glândulas Mamárias Durante a Puberdade e no Adulto

Antes da puberdade, as glândulas mamárias são compostas de porções dilatadas, os **seios galactóforos** e várias ramificações destes seios, os **ductos galactóforos** (Fig. 22.27).

O desenvolvimento das glândulas mamárias em meninas durante a puberdade faz parte das características sexuais secundárias. Durante este período, as mamas aumentam de tamanho e desenvolvem um mamilo proeminente. Em meninos as mamas permanecem normalmente achatadas.

O aumento das mamas durante a puberdade resulta do acúmulo de tecido adiposo e conjuntivo, além de um certo crescimento e ramificação dos ductos galactóforos. A proliferação dos ductos galactóforos e o acúmulo de gordura se devem ao aumento da quantidade de estrógenos circulantes durante a puberdade.

Na mulher adulta, a estrutura característica da glândula – o **lóbulo** – se desenvolve a partir das extremidades dos menores ductos (Fig. 22.28). Um lóbulo consiste em vários ductos intralobulares que se unem em um ducto interlobular terminal. Cada lóbulo é imerso em tecido conjuntivo intralobular frouxo e muito celularizado, sendo que o

tecido conjuntivo interlobular que separa os lóbulos é mais denso e menos celularizado.

Próximo à abertura do mamilo, os ductos galactóforos se dilatam para formar os seios galactóforos (Fig. 22.27). As aberturas externas dos ductos galactóforos são revestidas por epitélio pavimentoso estratificado. Este epitélio bruscamente se transforma em colunar estratificado ou cubóide nos ductos galactóforos. O revestimento dos ductos galactóforos e ductos interlobulares terminais é formado por epitélio cubóide simples, envolvido por células mioepiteliais.

O tecido conjuntivo que cerca os alvéolos contém muitos linfócitos e plasmócitos. A população de plasmócitos aumenta significativamente no fim da gravidez; eles são responsáveis pela secreção de imunoglobulinas (IgA secretora), que conferem imunidade passiva ao recém-nascido.

Fig. 22.27 Desenho esquemático de uma mama feminina mostrando glândulas mamárias inativas e ativas. Cada ducto galactóforo com suas ramificações menores é uma glândula independente e constitui um lóbulo da glândula.

A estrutura histológica dessas glândulas sofre pequenas alterações durante o ciclo menstrual, por exemplo, proliferação de células dos ductos em torno da época de ovulação. Estas mudanças coincidem com o período no qual o estrógeno circulante está no seu pico. A maior hidratação do tecido conjuntivo na fase pré-menstrual produz aumento da mama.

O **mamilo** tem forma cônica e pode ser de cor rosa, marrom claro ou marrom escuro. Externamente é coberto por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado contínuo com o da pele adjacente. A pele ao redor do mamilo constitui a **aréola**. A sua cor escurece durante a gravidez, como resultado de acúmulo local de melanina, e após o parto pode ficar de cor mais clara, mas raramente retorna à sua tonalidade original. O epitélio do mamilo repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras musculares lisas. Estas fibras estão dispostas circularmente ao redor dos ductos galactóforos mais profundos e paralelamente a eles quando estes entram no mamilo. Este é provido de abundantes terminações nervosas sensoriais.

As Glândulas Mamárias Durante a Gravidez e a Lactação

As glândulas mamárias sofrem intenso crescimento durante a gravidez por ação sinérgica de vários hormônios, principalmente estrógenos, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano. Uma das ações desses hormônios é o desenvolvimento de alvéolos nas extremidades dos ductos interlobulares terminais. **Alvéolos** são conjuntos esféricos de células epiteliais que se tornam as estruturas ativamente secretoras de leite na lactação (Figs. 22.28 e 22.29). Algumas gotículas de gordura e vacúolos secretores limitados por membrana contendo vários agregados de proteínas de leite estão presentes no citoplasma apical das células alveolares. O número de vacúolos secretores e de gotículas de gordura aumenta grandemente na lactação (ver adiante). Quatro a seis células mioepiteliais de forma estrelada envolvem cada alvéolo; elas se localizam entre as células epiteliais alveolares e a lâmina basal do epitélio. Durante a lactação a quantidade de tecido conjuntivo e adiposo diminui consideravelmente em relação ao parênquima.

Durante a lactação, o leite é produzido pelas células epiteliais dos alvéolos (Fig. 22.29) e se acumula no lúmen dos alvéolos e dentro dos ductos galactóforos. As células secretoras se tornam cubóides pequenas e baixas, e o seu citoplasma contém gotículas esféricas de vários tamanhos que contêm triglicerídeos principalmente neutros. Essas gotículas de lipídio são liberadas no lúmen envolvidas por uma porção da membrana apical da célula. Lipídios constituem aproximadamente 4% do leite humano.

Além das gotículas de lipídios há, na porção apical das células secretoras, um número grande de vacúolos limitados por membrana que contêm caseínas e outras proteínas do leite, que incluem lactalbumina e IgA (Fig. 22.30). As proteínas constituem aproximadamente 1,5% do leite humano. Lactose, o açúcar do leite, é sintetizada a partir de

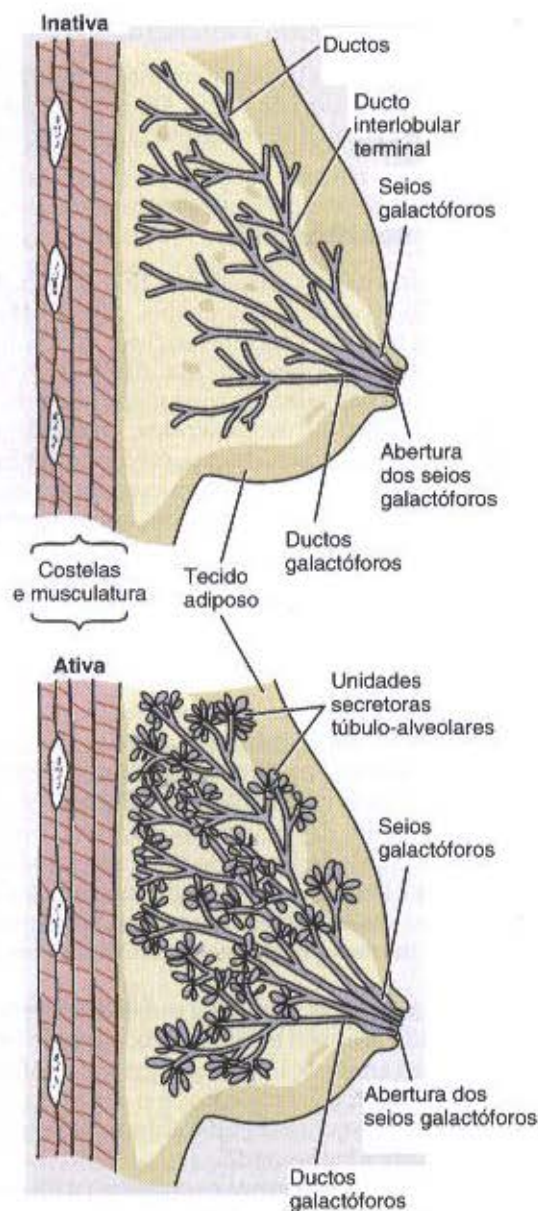
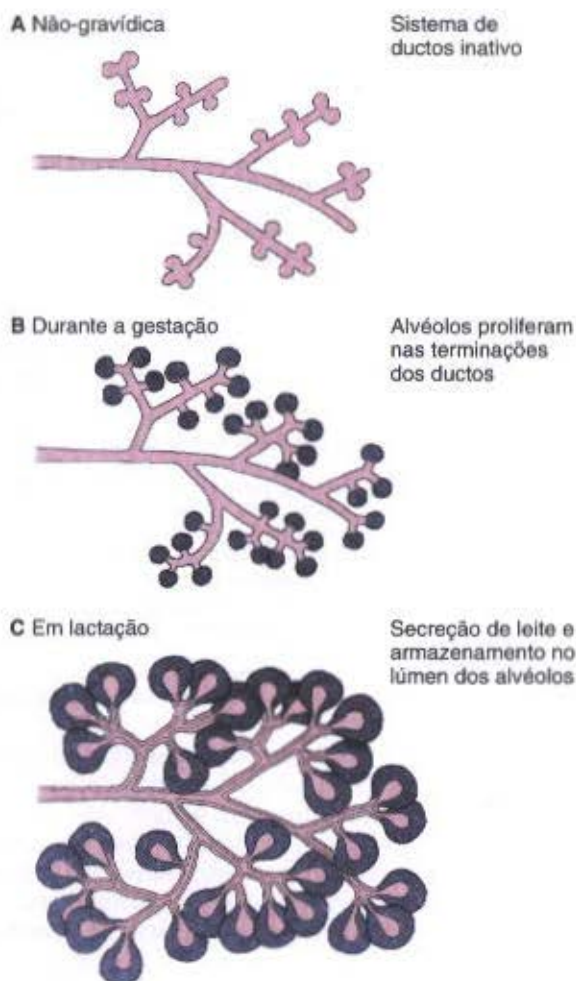



Fig. 22.28 Modificações da glândula mamária. A: Na ausência de gestação a glândula é quiescente e indiferenciada. Seu sistema de ductos é inativo. B: Durante a gestação os alvéolos proliferam nas extremidades dos ductos e se preparam para a secreção de leite. C: Durante a lactação os alvéolos são completamente diferenciados e a secreção de leite é abundante. Quando a lactação é suspensa, a glândula reverte ao estado não-grávido.

Fig. 22.29 Glândula mamária em lactação. A figura mostra vários alvéolos preenchidos de leite, visíveis como um material granular. Os vacúolos no lúmen e no citoplasma das células alveolares representam a porção lipídica de leite. Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.

glicose e galactose e constitui aproximadamente 7% do leite humano.

APLICAÇÃO MÉDICA

A primeira secreção das glândulas mamárias após o parto é chamada **colostro**. Contém menos gordura e mais proteína que o leite regular e é rico em anticorpos (predominantemente IgA secretora), que fornecem algum grau de imunidade passiva ao recém-nascido, especialmente na luz intestinal.

Quando uma mulher está amamentando, a ação mecânica da criança no mamilo estimula receptores táteis, resultando em liberação de **oxitocina** da neuro-hipófise. Este hormônio causa a contração das células mioepiteliais nos alvéolos e ductos, resultando em expulsão do leite (reflexo ejetor do leite). Estímulos emocionais negativos, como frustração, ansiedade ou raiva, podem inibir a liberação de oxitocina e assim prevenir o reflexo.

Fig. 22.30 Células secretoras da glândula mamária. Note da esquerda para a direita o acúmulo e a extrusão de lipídios e proteínas. As proteínas são libertadas por exocitose.

Regressão Pós-lactacional das Glândulas Mamárias

Quando cessa a amamentação (desmame), a maioria dos alvéolos desenvolvidos durante a gravidez sofre degeneração por apoptose. Células inteiras são liberadas na luz dos alvéolos e seus restos são retirados por macrófagos.

Involução Senil das Glândulas Mamárias

Depois da menopausa, a involução das glândulas mamárias é caracterizada por uma redução em tamanho e atrofia das porções secretoras e, até certo ponto, dos ductos. Modificações atróficas atingem também o tecido conjuntivo interlobular.

APLICAÇÃO MÉDICA

Aproximadamente 9% de todas as mulheres nascidas nos Estados Unidos desenvolvem câncer de mama em algum momento de suas vidas. A maioria desses cânceres (carcinomas) se origina de células epiteliais dos ductos galactóforos. Se essas células metastatizam para os pulmões, cérebro ou osso, o carcinoma de mama se torna uma causa importante de morte. A descoberta precoce (por auto-exame, mamografia, ultra-som e outras técnicas) e conseqüente tratamento precoce reduzem significativamente a taxa de mortalidade de câncer de mama.

BIBLIOGRAFIA

Brenner RM, Slayden OD: Cyclic changes in the primate oviduct and endometrium. In: *The Physiology of Reproduction*. Knobil E, Neill JD, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW (editors). Raven Press, 1994.

Gosden RG: Ovulation 1: oocyte development throughout life. In: *Gametes – The Oocyte*. Gudzinskas JG, Yovich JL (editors). Cambridge University Press, 1995.

Hillier SG: Hormonal control of folliculogenesis and luteinization. In: *Molecular Biology of the Female Reproductive System*. Findlay JK (editor). Academic Press, 1994.

Mishell DR, Jr: Contraception. In: *Endocrinology*. DeGroot LJ et al (editors). Saunders, 1995.

Kenigsberg D, Rosenwaks Z, Hodgen GD: Ovarian follicles maturation, ovulation, and ovulation induction. In: *Endocrinology*. DeGroot LJ et al (editors). Saunders, 1995.

Ledger WL, Baird DT: Ovulation 3: endocrinology of ovulation. In: *Gametes – The Oocyte*. Gudzinskas JG, Yovich JL (editors). Cambridge University Press, 1995.

Peters H, McNatty KP: *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals*. Granada Publishing, 1980.

Pitelka DR, Hamamoto ST: Ultrastructure of the mammary secretory cell. In: *Biochemistry of Lactation*. Mepham TB (editor). Elsevier, 1983.

Tsafiri A, Dekel N: Molecular mechanisms in ovulation. In: Molecular biology of the female reproductive system. Findlay JK (editor). Academic Press, 1994. Vorherr H: *The Breast: Morphology, Physiology and Lactation*. Academic Press, 1974.

Wynn RM (editor): *Biology of the Uterus*. Plenum Press, 1977.

Zuckerman S, Weir BJ (editors): *The Ovary*, 2nd ed. Vol. 1. *General Aspects*. Academic Press, 1977.

23

Sistemas Fotorreceptor e Audiorreceptor

Informações recebidas do ambiente externo ao organismo são constantemente enviadas ao sistema nervoso central por meio dos órgãos dos sentidos. Na porção inicial desses órgãos existem estruturas especiais, os **receptores**, cuja função é converter diferentes formas de energia em alterações do potencial de suas membranas. Neste capítulo serão estudados os sistemas fotorreceptor e audiorreceptor.

SISTEMA FOTORRECEPTOR

Globo Ocular

Os olhos são órgãos fotossensíveis complexos que atingiram alto grau de evolução, permitindo uma análise minuciosa quanto à forma dos objetos, sua cor e a intensidade de luz refletida. Cada olho fica dentro de uma caixa óssea protetora – **a órbita** – e apresenta basicamente uma câmara escura, uma camada de células receptoras sensoriais, um sistema de lentes para focalizar a imagem e um sistema de células para iniciar o processamento dos estímulos e enviá-los ao córtex cerebral. O olho (Fig. 23.1) é constituído por três túnicas dispostas concentricamente: 1. a camada externa, formada pela **esclera** (ou esclerótica) e pela **córnea**; 2. a camada média ou túnica vascular, constituída pelo **coróide**, pelo **corpo ciliar** e pela **íris**; e 3. a camada interna ou **retina**, que se comunica com o cérebro pelo nervo óptico (Figs. 23.1 e 23.2). Além desses envoltórios, o olho apresenta o **cristalino** ou **lente**, uma estrutura biconvexa transparente que é mantida em posição graças a um ligamento circular, a **zônula ciliar**, que se insere sobre um espessamento da camada média, o **corpo ciliar** (Figs. 23.1 e 23.2). Em frente ao cristalino existe uma expansão pigmentada e opaca da camada média, que o recobre em parte, a **íris**. O olho tem três compartimentos: a **câmara anterior**, situada entre a íris e a córnea; a **câmara posterior**, entre a íris e o cristalino; e o **espaço vítreo**, situado atrás do cristalino e circundado pela retina (Fig. 23.2). Na câmara anterior e na posterior existe um líquido que contém proteínas: o **humor aquoso**. O espaço vítreo, que é limitado pela retina e pelo cristalino, apresenta-se cheio de uma substância viscosa e gelatinosa, o **corpo vítreo**.

Notar que os termos interno e externo, com referência ao globo ocular, se referem à anatomia macroscópica do próprio globo ocular. Interna significa uma estrutura que esteja mais próxima do centro do globo e externa é a estrutura localizada nas proximidades da periferia do globo ocular.

Fazendo parte do aparelho ocular, mas localizados fora do globo ocular, encontram-se o **aparelho lacrimal** e as **pálpebras**, que também serão objeto de análise neste capítulo.

Camada Externa ou Túnica Fibrosa

Apresenta-se opaca e esbranquiçada nos seus cinco sextos posteriores. Essa região é denominada **esclera** (Fig. 23.3). É formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas que se entrecruzam e seguem, de modo geral, direções paralelas à superfície do olho.

A superfície externa da esclera apresenta-se envolta por uma camada de tecido conjuntivo denso – a **cápsula de Tenon** – à qual se prende por um sistema muito frouxo de finas fibras colágenas que correm dentro de um espaço chamado **espaço de Tenon**. Graças a essa disposição, o globo ocular pode sofrer movimentos de rotação em todas as direções.

Entre a esclera e a coróide encontra-se a lâmina **supracoróidea**, uma camada de tecido conjuntivo frouxo, rica em células que contêm melanina, em fibroblastos e fibras elásticas.

No seu sexto anterior, a túnica fibrosa apresenta-se transparente e recebe o nome de **córnea**. Num corte transversal da córnea (Fig. 23.4) distinguem-se cinco regiões: epitélio anterior, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e epitélio posterior ou endotélio. O **epitélio corneano anterior** é estratificado pavimentoso não-queratinizado, constituído por cinco a seis camadas celulares. Esse epitélio contém numerosas terminações

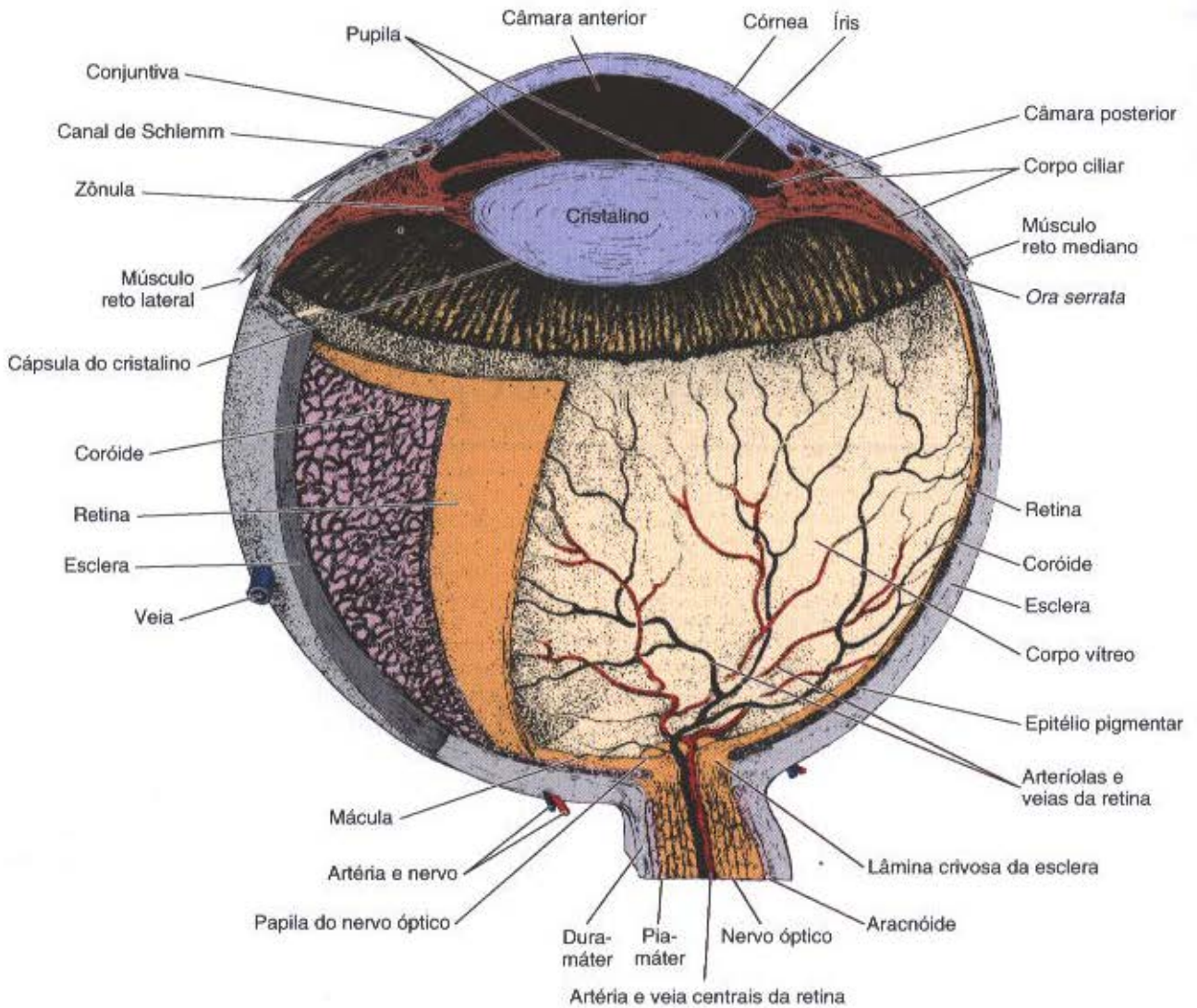



Fig. 23.1 Estruturas internas do olho humano. (Redesenhado de um original de Paul Peck e reproduzido com permissão de *Anatomy of the Eye*, Laboratório Lederle.)

nervosas livres, o que explica a grande sensibilidade da córnea. Habitualmente são observadas mitoses na camada basal do epitélio, que é dotado de elevada capacidade de regeneração. Em sete dias todas as células do epitélio anterior da córnea são renovadas. As células mais superficiais desse epitélio apresentam microvilos mergulhados num fluido protetor que contém lipídios e glicoproteínas.

Abaixo do epitélio e de sua membrana basal observa-se uma camada homogênea e relativamente espessa (7 a 12 μm), constituída por delgadas fibras colágenas cruzadas em todas as direções, a **membrana de Bowman** (Fig. 23.4). Esta é uma formação de grande resistência, contribuindo para reforçar a estrutura da córnea.

O **estroma** da córnea apresenta-se constituído por múltiplas camadas de fibras colágenas (Fig. 23.4). Cada camada apresenta fibras orientadas paralelamente. De uma camada para outra, porém, a direção das fibras é diferente, formando vários ângulos. Freqüentemente, algumas fibras passam de uma camada para outra, mantendo as camadas firmemente unidas. Entre as várias camadas de fibras colágenas encontram-se fibroblastos. O conjunto de células e fibras encontra-se imerso numa substância fundamental gelatinosa, constituída por um complexo metacromático que contém glicoproteínas e condroitina sulfatada. Observam-se também, com freqüência, leucócitos, principalmente linfócitos, migrando no estroma corneano, que é **avascular**. A **membrana de Descemet** é uma estrutura com 5-10 μm de espessura, constituída de fibrilas colágenas organizadas como uma rede tridimensional. O **epitélio posterior** ou endotélio da córnea é do tipo pavimentoso simples.

Limbo

É a zona de transição da córnea, que é transparente, para a esclera. O colágeno da córnea, de homogêneo e transparente, transforma-se em fibroso e opaco. Nesta zona (**limbo**), altamente vascularizada, existem vasos sanguíneos que assumem papel importante nos processos inflamatórios da córnea. A córnea é uma estrutura avascular e sua nutrição se dá pela difusão de metabólitos dos vasos acima mencio-

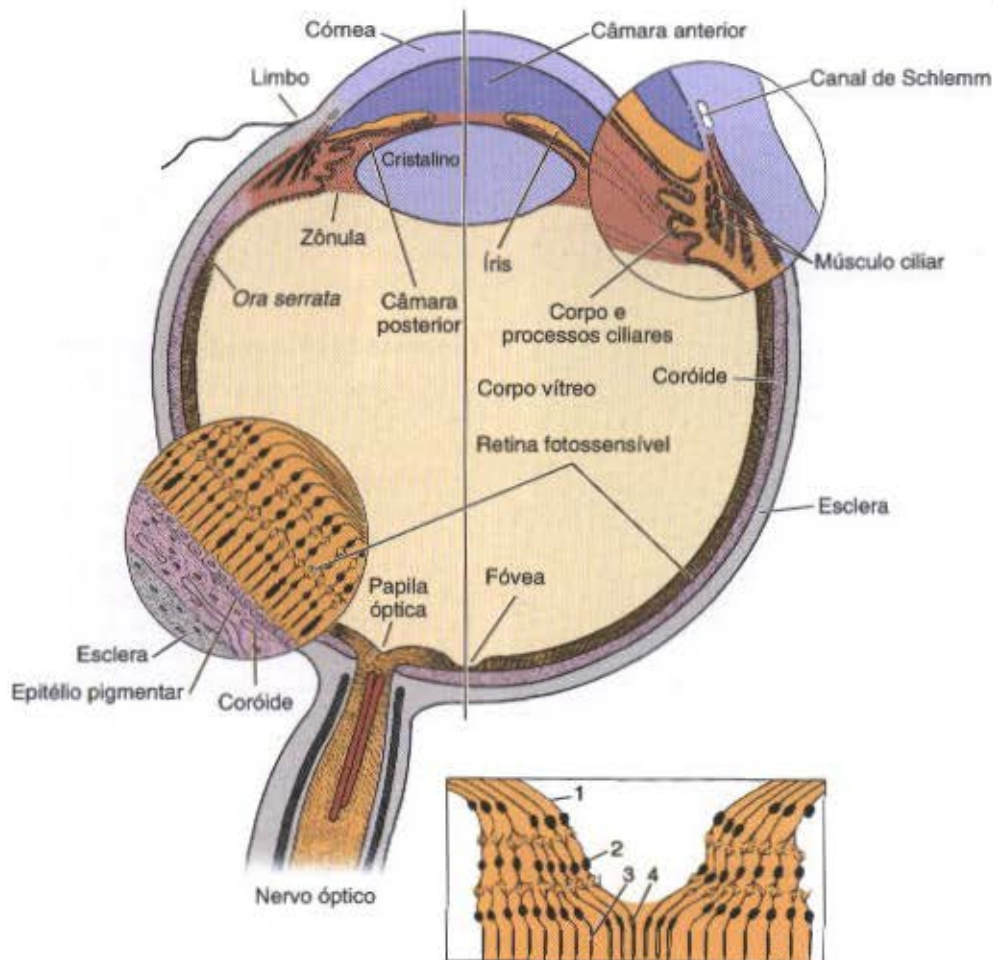



Fig. 23.2 Desenho esquemático ilustrando a estrutura do olho direito, mostrando a retina, a fóvea e o corpo ciliar. Na parte inferior foi desenhada a fóvea em maior aumento: **1**, axônios de células ganglionares; **2**, células bipolares; **3**, bastonetes; **4**, cones. O desenho mostra também aumentos da retina e do corpo ciliar. (Modificado e reproduzido com permissão de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

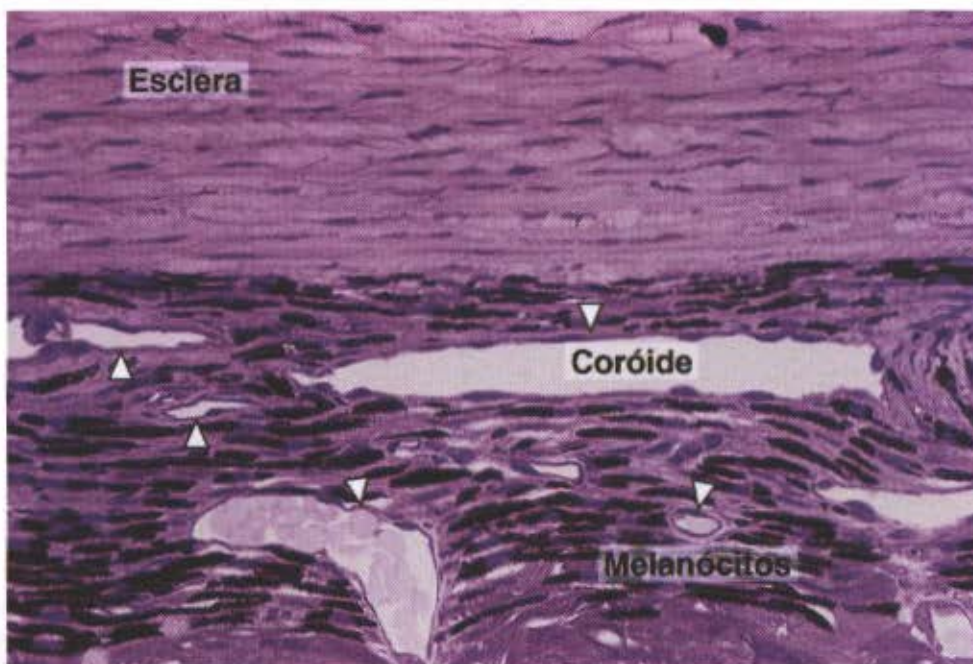



Fig. 23.3 Corte da coróide e da esclera. A coróide é uma camada de tecido conjuntivo muito vascularizado (cabeças de seta) e contendo células com melanina (melanócitos). Grande parte dos nutrientes da retina vêm dos vasos sanguíneos da coróide. A esclera é constituída por tecido conjuntivo denso, com feixes paralelos de fibras colágenas (colágeno tipo I). Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

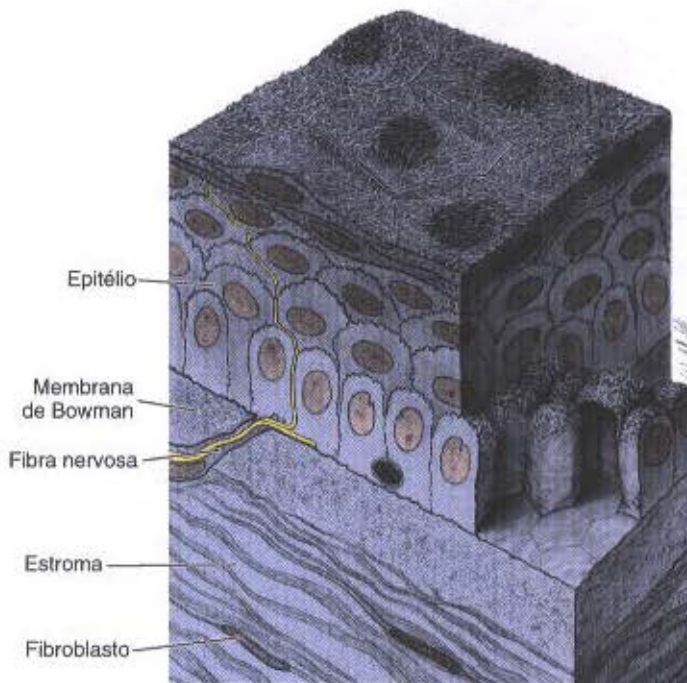



Fig. 23.4 Desenho tridimensional da córnea. (Reproduzido com permissão de Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

nados e do fluido da câmara anterior do olho. Nota-se também no estroma um canal de contorno irregular, revestido por endotélio, que circunda a transição esclerocorneal (limbo). É o **canal de Schlemm** (Fig. 23.1), por onde o humor aquoso produzido nos processos ciliares é drenado para o sistema venoso. Isso é possível devido à presença de um sistema de espaços em labirinto, os **espaços de Fontana**, que vão do endotélio da córnea ao canal de Schlemm. O epitélio corneano, nessa região, transforma-se gradualmente no epitélio da conjuntiva (ver mais adiante).

Camada Média ou Túnica Vascular

A túnica média (vascular) é constituída por três regiões que, vistas da parte posterior para a anterior, são: a **coróide**, o **corpo ciliar** e a **íris** (Fig. 23.1).

A **coróide** é uma camada rica em vasos sanguíneos, daí ser chamada também de túnica vascular. Entre os vasos observa-se um tecido conjuntivo frouxo, rico em células, fibras colágenas e elásticas. É freqüente a presença de células pigmentares contendo melanina, que dão cor escura a essa camada. A porção mais interna da coróide é muito rica em capilares sanguíneos, o que lhe valeu o nome de **coriocapilar**. Desempenha papel importante na nutrição da retina, e lesões da coriocapilar podem levar a alterações da retina. Separando essa subcamada da retina, observa-se uma fina membrana (3 a 4 μm) de aspecto hialino, chamada de **membrana de Bruch**.

O **corpo ciliar** é uma dilatação da coróide na altura do cristalino. Tem aspecto de um anel espesso, contínuo, revestindo a superfície interna da esclera. Num corte transversal (Fig. 23.1) aparece como um triângulo do qual uma das faces olha para o humor vítreo, a outra para a esclera e a terceira face fica de frente para o cristalino e para a câmara posterior do olho. Essa face apresenta contornos irregulares formando saliências, que recebem o nome de **processos ciliares** (Figs. 23.5 a 23.7).

O componente básico dessa região é tecido conjuntivo (rico em fibras elásticas, células pigmentares e capilares

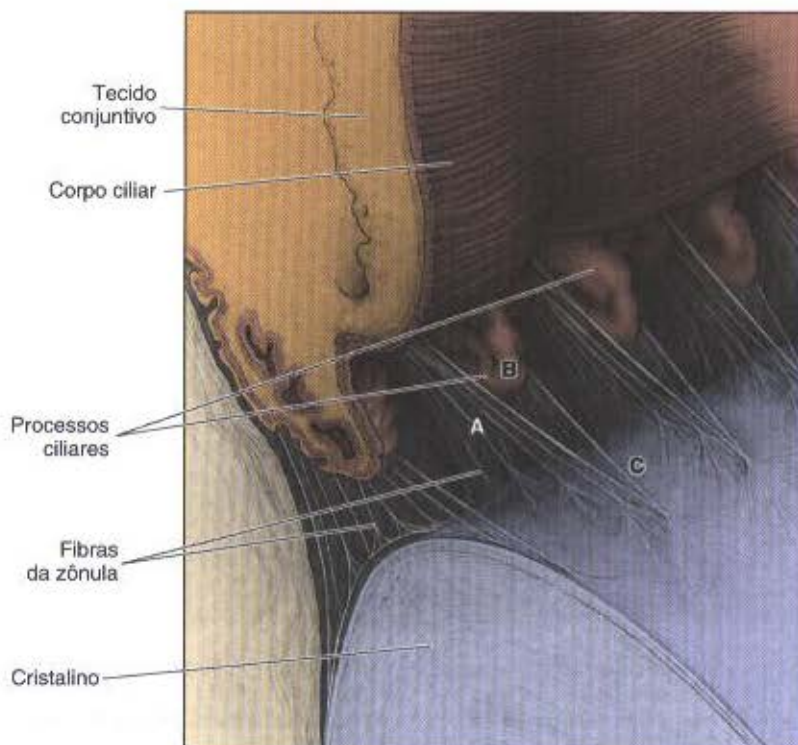



Fig. 23.5 Vista anterior dos processos ciliares, mostrando as fibras da zônula que ligam o cristalino ao corpo ciliar. Colunas de fibras da zônula (A) em ambos os lados dos processos ciliares (B) encontram-se em um mesmo local (C), onde se prendem ao cristalino. (Reproduzido com permissão de Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

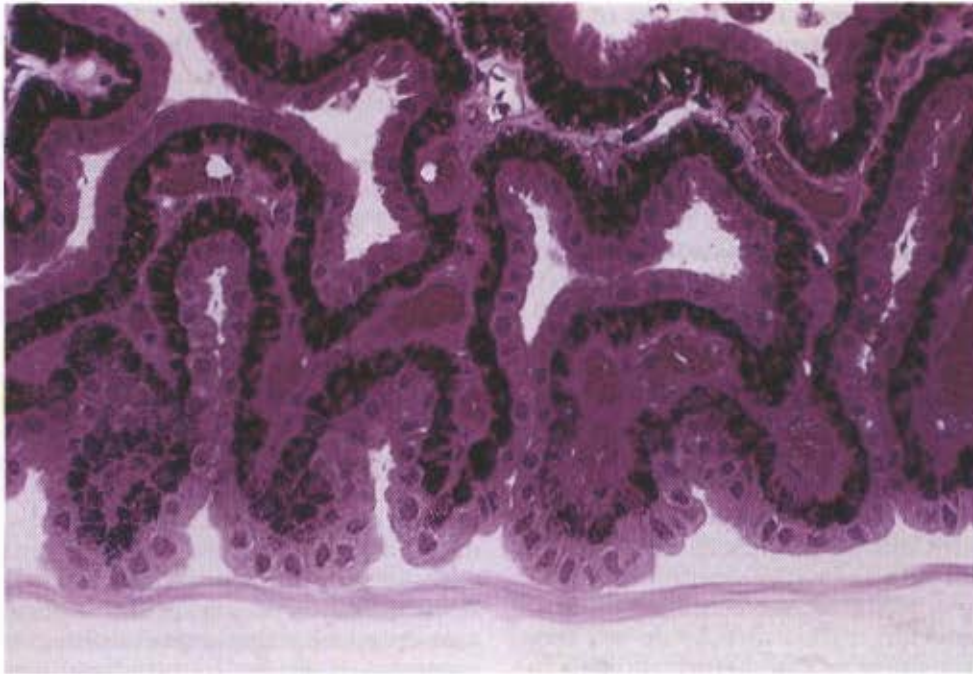



Fig. 23.6 Corte dos processos ciliares, mostrando o epitélio, com a camada interna pigmentada e a externa sem pigmento. A camada epitelial bicelular se apóia em tecido conjuntivo frouxo. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

fenestrados), no interior do qual se encontra o **músculo ciliar** (Fig. 23.2). Esse músculo é constituído por três feixes de fibras musculares lisas que se inserem de um lado na esclera e, do outro, em diferentes regiões do corpo ciliar. Um desses feixes tem a função de distender a coróide, enquanto o outro, quando contraído, relaxa a tensão do cristalino. Essas contrações musculares são importantes no mecanismo de acomodação visual para focalizar objetos situados em diferentes distâncias.

As duas faces do corpo ciliar, uma que olha para o corpo vítreo e outra que olha para o cristalino e para a câmara posterior, são revestidas por um prolongamento da reti-

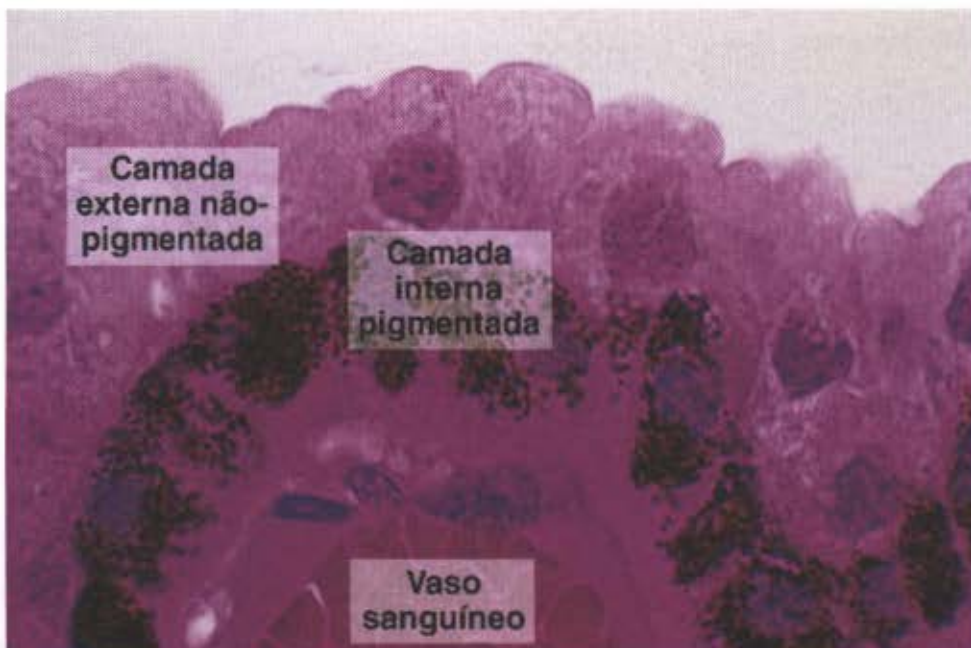



Fig. 23.7 Corte de processo ciliar. Notar os grânulos escuros de melanina nas células da camada interna. A camada epitelial externa não tem melanina. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Grande aumento.

na. Esse prolongamento é constituído por duas camadas celulares, uma que se liga ao corpo ciliar e outra que cobre a primeira camada. A camada diretamente aderente ao corpo ciliar é formada por células colunares ricas em melanina. Corresponde à projeção anterior da camada pigmentar da retina. A segunda camada, que cobre a primeira, é derivada da camada sensitiva da retina e é formada por um epitélio simples colunar.

Os **processos ciliares** são extensões de uma das faces do corpo ciliar. São formados por um eixo conjuntivo recoberto por camada dupla de células epiteliais (Figs. 23.6 e 23.7). A camada externa, sem pigmento, recebe o nome de **epitélio ciliar**. A camada interna é constituída por células com pigmento. A camada externa, ou epitélio ciliar, apresenta ao microscópio eletrônico uma intensa invaginação da porção basal da membrana celular. Essa disposição é característica de epitélios que transportam íons e água (ver Cap. 4). O humor aquoso é produzido nos processos ciliares com a participação do epitélio ciliar. Esse humor flui para a câmara posterior do olho em direção ao cristalino, passa entre o cristalino e a íris e chega à câmara anterior, onde a direção do seu fluxo muda de 180°, dirigindo-se ao ângulo formado pela íris com a zona de transição esclerocorneal ou **limbo**. Nesse ângulo, o humor aquoso penetra nos espaços labirínticos (espaços de Fontana) e finalmente alcança um único canal irregular chamado **ducto de Schlemm** (Fig. 23.2), revestido por células endoteliais. Este, por sua vez, comunica-se com pequenas veias da esclera, para as quais o humor aquoso é drenado. O processo é contínuo e explica a renovação constante do conteúdo aquoso das câmaras do olho.

APLICAÇÃO MÉDICA

Quando ocorre defeito no fluxo do humor aquoso, por obstrução dos canais presentes no ângulo iridiano, aumenta a pressão intra-ocular; esta afecção é denominada **glaucoma**. A pressão intra-ocular aumentada pode causar lesão da retina e até perda da visão.

A **íris** é um prolongamento da coróide que cobre parte do cristalino. A íris tem um orifício circular central, a **pupila** (Fig. 23.1). A sua superfície anterior é irregular, apresentando fendas e elevações, ao contrário da superfície posterior, que é lisa.

A face anterior da íris é revestida por epitélio pavimentoso simples, continuação do endotélio da córnea. Segue-se um tecido conjuntivo pouco vascularizado, com poucas fibras e grande quantidade de fibroblastos e células pigmentares, seguido, por sua vez, de uma camada rica em vasos sanguíneos, imersos num tecido conjuntivo frouxo. A íris é coberta, na sua superfície posterior, pela mesma camada epitelial dupla que recobre o corpo ciliar e seus processos. Nessa região, entretanto, a camada com melanina é mais rica neste pigmento. A abundância de células pigmentares com melanina em várias porções do olho tem por função principal impedir a entrada de raios luminosos, exceto os que vão formar a imagem na retina (o globo ocular é uma câmara escura). Os melanócitos da íris influenciam a cor dos olhos, na realidade a cor da íris. Quando a pessoa tem poucas células pigmentares na íris, a luz refletida aparece-nos como azul, devido à absorção do seu componente vermelho durante o trajeto iridiano. À medi-

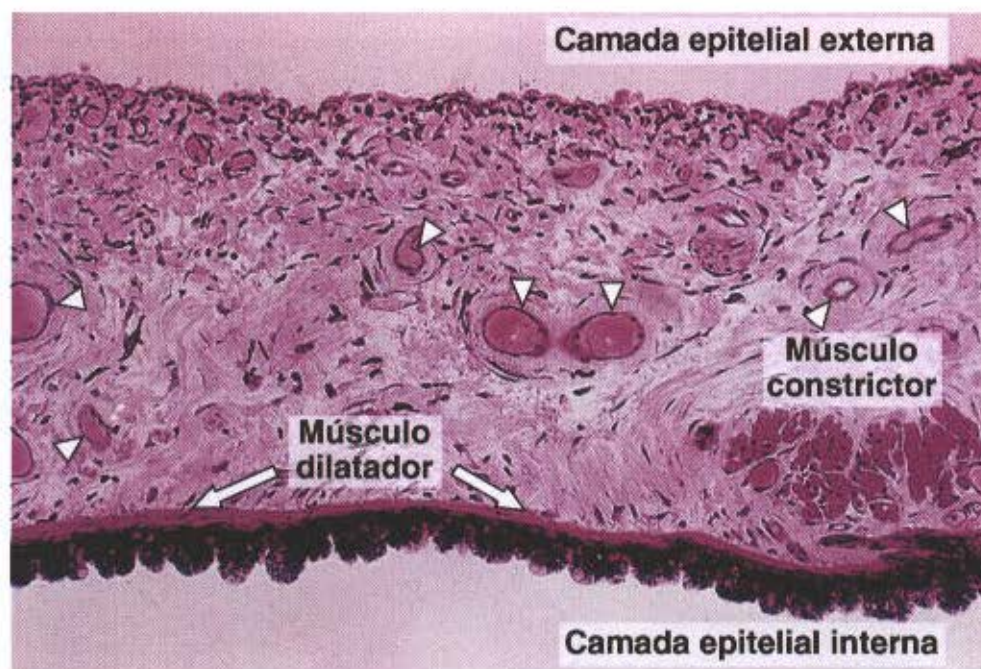



Fig. 23.8 Corte da íris, estrutura que apresenta uma parte central de tecido conjuntivo muito vascularizado (cabeças de seta). A camada epitelial interna é pigmentada, mas a camada epitelial externa, constituída por células achatadas, não apresenta pigmento. Os músculos dilatador e constrictor controlam o diâmetro da pupila. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

da que maiores quantidades de melanina se acumulam no trajeto, a cor da íris vai passando a cinza, a verde e a castanho. Em albinos não há melanina, e a cor rósea é devida à reflexão da luz pelos vasos sanguíneos da íris. Esta apresenta, na sua espessura, feixes de fibras musculares lisas que se originam do músculo ciliar e caminham em direção radial para as bordas da pupila. Um pouco antes de atingir a pupila esses feixes se bifurcam, formando um Y de haste alongada. Os ramos dessa bifurcação se entrelaçam, formando um anel muscular com fibras circulares, ao qual se deu o nome de **esfíncter da pupila**. As hastes alongadas do Y formam o **músculo dilatador da pupila**, que tem uma ação oposta à do esfíncter. O esfíncter tem inervação parassimpática e o dilatador da pupila é inervado pelo simpático.

Cristalino

O cristalino tem a forma de uma lente biconvexa e apresenta grande elasticidade, que diminui progressivamente com a idade. O cristalino é constituído por três partes:

- as **fibras do cristalino**, que se apresentam sob a forma de elementos prismáticos finos e longos. São células altamente diferenciadas, derivadas das células originais do cristalino embrionário. Finalmente perdem seus núcleos e alongam-se consideravelmente, podendo atingir as dimensões de 8 mm de comprimento por 10 μm de espessura. O citoplasma tem poucas organelas e cora-se levemente. As fibras do cristalino são unidas por desmossomos e geralmente se orientam em direção paralela à superfície do cristalino.
- a **cápsula do cristalino**, que se apresenta como um revestimento acelular homogêneo, hialino e mais espesso na face anterior do cristalino (Fig. 23.9). É uma formação muito elástica, constituída principalmente por colágeno tipo IV e glicoproteínas.
- o **epitélio subcapsular**, formado por uma camada única de células epiteliais cubóides, presentes apenas na porção anterior do cristalino. É a partir desse epitélio que se originam as fibras responsáveis pelo aumento gradual do cristalino durante o processo de crescimento do globo ocular.

O cristalino é mantido em posição por um sistema de fibras orientadas radialmente, chamado **zônula ciliar**. As fibras da zônula se inserem de um lado na cápsula do cristalino e do outro no corpo ciliar (Fig. 23.5). Esse sistema de fibras é importante no processo de **acomodação**, que permite focalizar objetos próximos e distantes, o que se faz por mudança na curvatura do cristalino, graças à ação dos músculos ciliares transmitida pela zônula ciliar ao cristalino. Assim, quando o olho está em repouso ou focalizando objetos distantes, o cristalino é mantido tracionado pela zônula ciliar. Quando, entretanto, se focaliza um objeto próximo, o músculo ciliar se contrai promovendo um deslocamento da coróide e do corpo ciliar na direção da região anterior do olho. A tensão exercida pela zônula é relaxada, e o cristalino fica mais espesso, colocando o objeto em foco.

Corpo Vítreo

O corpo vítreo ocupa a cavidade do olho que se situa atrás do cristalino. Tem aspecto de gel claro, transparente, com raras fibrilas de colágeno. Seu componente principal é a água (cerca de 99%) e glicosaminoglicanos altamente hidrófilos, em especial o ácido hialurônico. O corpo vítreo contém poucas células, que participam da síntese do material extracelular.

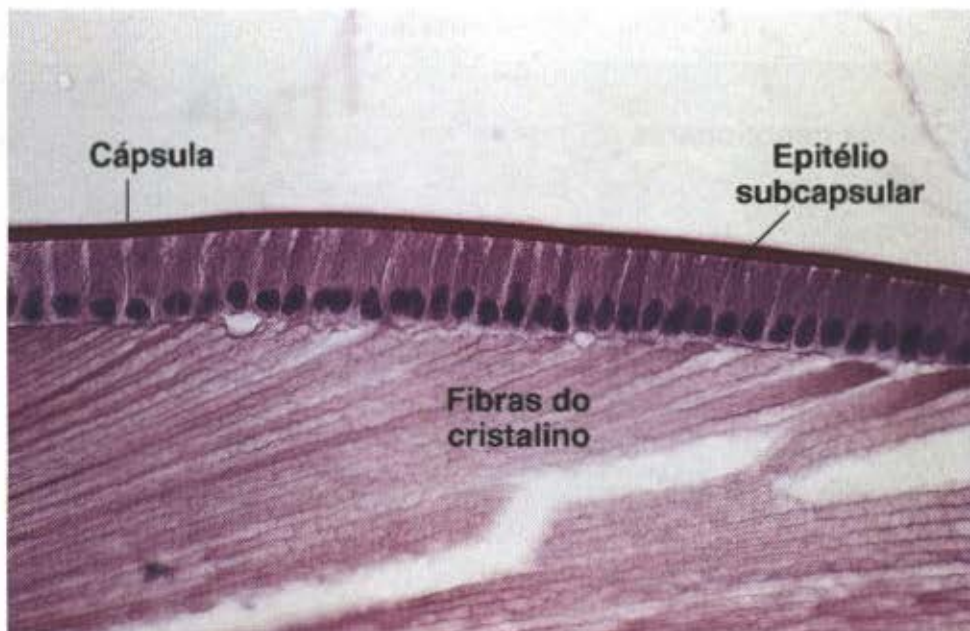



Fig. 23.9 Corte da porção anterior do cristalino. O epitélio subcapsular secreta a cápsula do cristalino, que está corada em vermelho. Essa cápsula é uma membrana basal muito espessa, que contém colágeno tipo IV e laminina. Abaixo do epitélio subcapsular se notam as fibras do cristalino, que são células muito alongadas e que perderam seus núcleos e suas organelas, tornando-se estruturas delgadas, alongadas e transparentes. Picro-sirius-hematoxilina. Aumento médio.

Retina

A retina origina-se de uma evaginação do diencéfalo que, à medida que evolui, aprofunda-se no centro, formando uma estrutura de paredes duplas, o **cálice óptico**. A parede mais externa dará origem a uma delgada camada constituída por epitélio cúbico simples, com células carregadas de pigmento, o **epitélio pigmentar da retina**. Os fotorreceptores e todo o restante da retina têm origem na parede interna do cálice óptico. A camada pigmentar da retina adere fortemente à coróide, mas prende-se fracamente à camada fotossensível (interna).

APLICAÇÃO MÉDICA

Os **descolamentos da retina**, processos que se observam com certa freqüência, ocorrem na região de contato do epitélio pigmentar com a camada fotossensível, devido à precária união das camadas celulares nesse local. Esse descolamento prejudica a visão e pode assumir gravidade, caso não seja tratado com urgência.

O epitélio pigmentar é constituído por células cúbicas com núcleo em posição basal. A região basal destas células se prende fortemente à membrana de Bruch e apresenta invaginações da membrana plasmática e muitas mitocôndrias, o que sugere forte atividade de transporte iônico. O ápice celular apresenta dois tipos de prolongamentos: microvilos delgados e abundantes e bainhas cilíndricas que envolvem a extremidade dos fotorreceptores.

O citoplasma das células pigmentares contém abundante retículo endoplasmático liso, o que tem sido relacionado com os processos de transporte e esterificação da vitamina A usada pelos fotorreceptores. As células pigmentares sintetizam melanina, que se acumula sob a forma de grânulos, principalmente nas extensões citoplasmáticas, com a função de absorver a luz que estimulou os fotorreceptores.

Além das três funções acima mencionadas, a célula pigmentar apresenta no seu ápice lisossomos secundários resultantes do processo de fagocitose e digestão dos fragmentos das extremidades dos bastonetes. A estrutura dos bastonetes e o processo de desprendimento de fragmentos de seus ápices serão estudados logo adiante.

A parte da retina situada na região posterior do globo ocular apresenta, de fora para dentro, as seguintes camadas:

1. A camada das **células fotossensitivas**, os cones e os bastonetes (Figs. 23.10 e 23.11).
2. A camada dos **neurônios bipolares**, que unem funcionalmente as células dos cones e dos bastonetes às células ganglionares.
3. A camada das **células ganglionares**, que estabelece contato na sua extremidade externa com os neurônios bipolares e continua na porção interna com as fibras nervosas que convergem, formando o nervo óptico (Fig. 23.12).

Entre a camada das células dos cones e bastonetes e a dos neurônios bipolares observa-se uma região onde ocorrem as sinapses entre essas duas células, a qual recebeu o nome de **camada sináptica externa** ou **plexiforme externa** (Fig. 23.12). A camada **sináptica interna** ou **plexiforme interna** deriva dos contatos entre as células bipolares e ganglionares. Note-se que os raios luminosos atravessam as células ganglionares e as bipolares para atingir os elementos fotossensíveis.

Os cones e bastonetes (Fig. 23.13) são células com dois pólos, cujo único dendrito é fotossensível, enquanto o ou

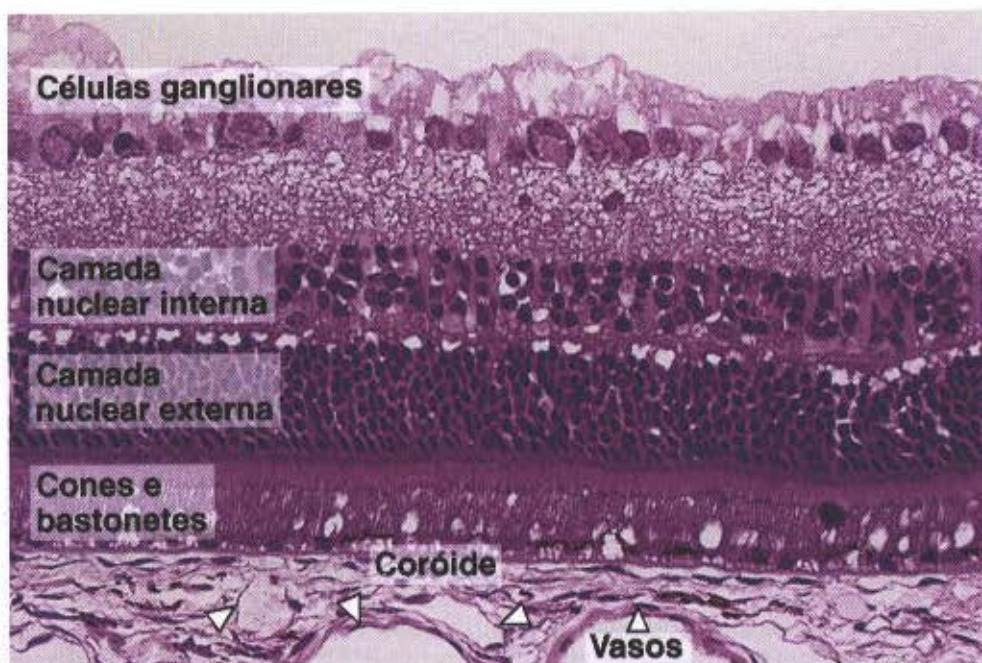



Fig. 23.10 Corte da retina, mostrando alguns de seus componentes. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Pequeno aumento.

Incidência da luz
Membrana limitante interna
Axônios das células ganglionares
Células ganglionares
Camada plexiforme interna
Células amácrinas
Célula bipolar
Células de Müller
Camada plexiforme externa
Células horizontais
Segmentos internos dos cones e bastonetes
Segmentos externos dos cones e bastonetes
Membrana limitante externa
Epitélio pigmentar
Bastonete
Cone

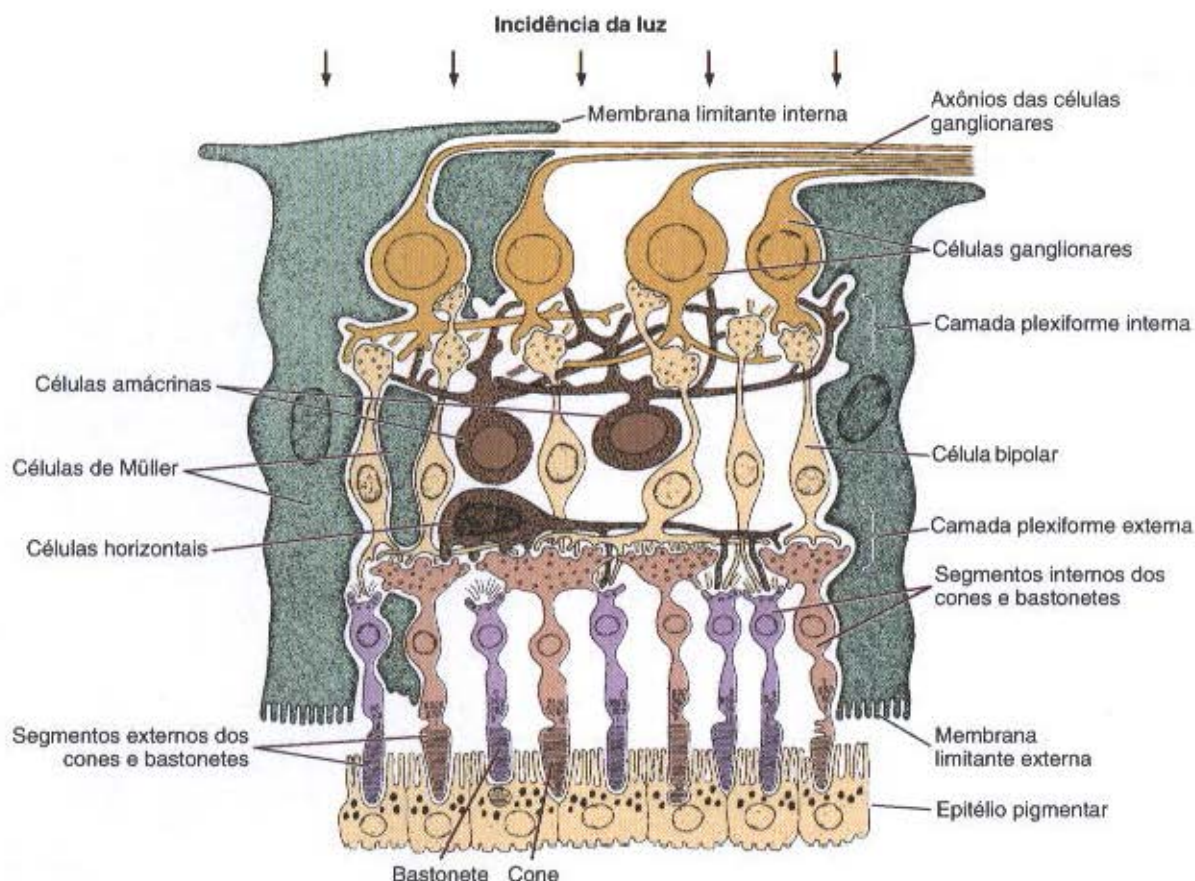



Fig. 23.11 Desenho esquemático das três camadas de neurônios da retina. As setas representam a incidência da luz. O impulso gerado nos cones e bastonetes, pelo estímulo luminoso, caminha em sentido inverso. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Boycott & Dowling: *Proc R Soc Lond (Biol)* 166:80, 1966.)

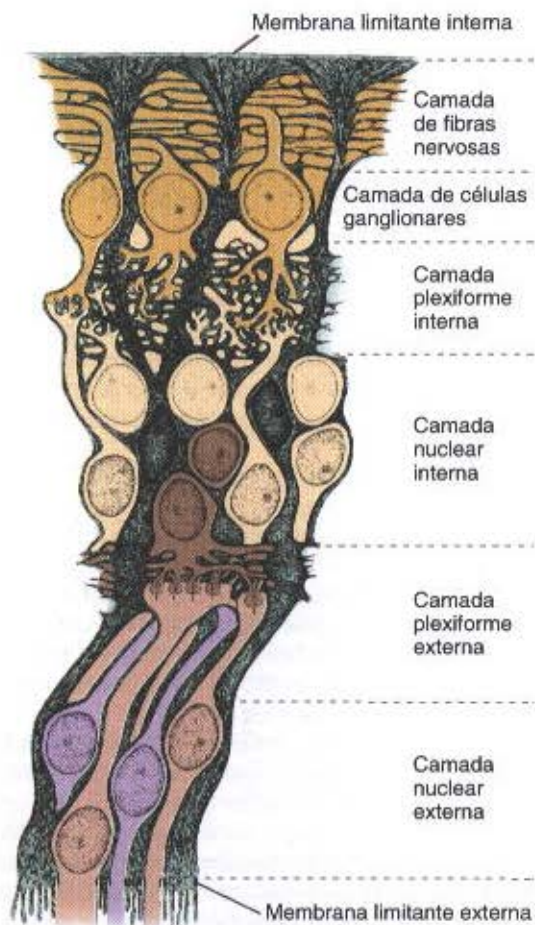



Fig. 23.12 Desenho ilustrando a íntima associação entre as células de Müller e os neurônios da retina. As células de Müller, representadas em cor escura, parecem ser equivalentes aos astrócitos do sistema nervoso central. (Reproduzido com permissão de Hogan MJ et al: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

tro pólo forma sinapse com outras células bipolares (Fig. 23.11).

Os prolongamentos fotossensíveis (dendritos) assumem a forma de cone ou de bastonete, daí os nomes dados a essas células. Observe-se que tanto os cones como os bastonetes parecem atravessar uma estrutura homogênea, a **membrana limitante externa**, que o microscópio eletrônico mostrou ser formada por uma série de complexos juncionais entre as células fotorreceptoras e as células de Müller. Os núcleos das células dos cones geralmente se dispõem em uma só altura e perto da membrana limitante, o que não ocorre com os núcleos das células dos bastonetes. As porções receptoras dessas células, isto é, os cones e os bastonetes, apresentam uma estrutura complexa.

Os **bastonetes** são células finas, alongadas e formadas por duas porções distintas (Fig. 23.13). O segmento externo apresenta-se constituído por microvesículas achatadas, que formam discos empilhados como se fossem moedas. Esse segmento externo está separado do resto da célula, também chamado **segmento interno**, por uma constrição. Logo abaixo desta há um corpúsculo basal, do qual se origina um cílio que se situa no segmento externo. O segmento interno é rico em glicogênio e tem muitas mitocôndrias localizadas perto da constrição (Fig. 23.14). As vesículas achatadas dos bastonetes contêm o pigmento **rodopsina**,

Fig. 23.14 Micrografia eletrônica de corte da retina. A parte superior da micrografia mostra os segmentos internos. A região fotossensível consiste em discos membranosos paralelos. As mitocôndrias se acumulam no segmento interno. Na parte média da figura se observa um corpúsculo basal dando origem a um cílio, que se modifica no segmento externo.

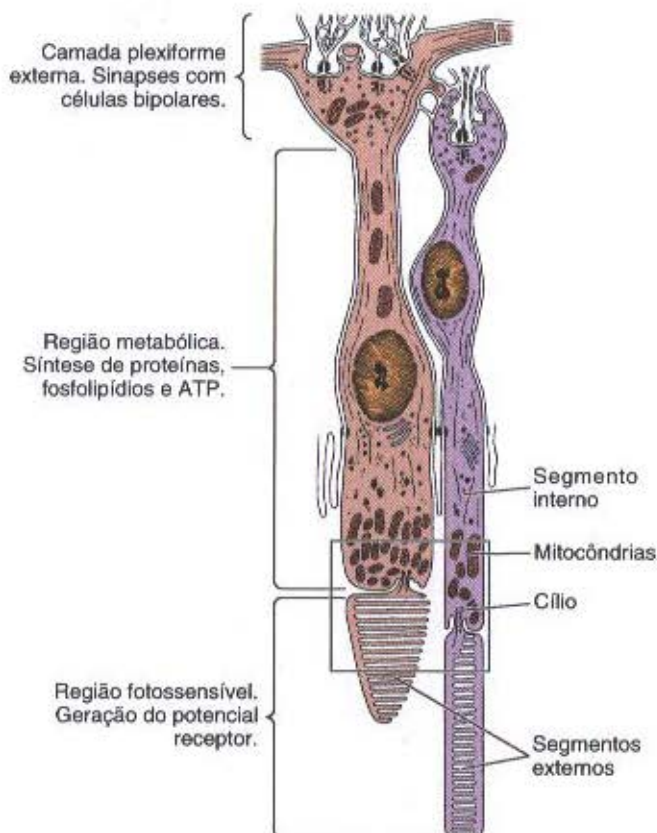



Fig. 23.13 Desenho esquemático da ultra-estrutura dos cones e bastonetes. A região delimitada por um retângulo corresponde à fotomicrografia da Fig. 23.14. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Chevremont M: *Notions de Cytologie et Histologie*. S.A. Desoer Editions [Liège], 1966.)

que se descora quando atingido pela luz e se cora novamente em etapa posterior.

Graças ao emprego de métodos radioautográficos, demonstrou-se que as proteínas dos bastonetes são sintetizadas no segmento interno e migram para o segmento externo, onde vão participar da constituição da membrana dos discos.

Os discos vão, gradualmente, migrando para a extremidade dos bastonetes, onde se despregam, sendo fagocitados e digeridos pelas células do epitélio pigmentar (Figs. 23.15 e 23.16). Nos cones, a formação de novos discos se restringe ao período de crescimento.

Admite-se que uma retina humana tenha aproximadamente 120 milhões de bastonetes. Os bastonetes, que são extremamente sensíveis à luz, são os principais receptores para baixos níveis de luz.

Os **cones** são também células alongadas que possuem segmentos interno e externo, corpo basal com cílio e acúmulo de mitocôndrias (Fig. 23.13). No segmento externo também são observados discos empilhados, mas estes se originam de invaginações da membrana celular (Fig. 23.13). Existem aproximadamente 6 milhões de cones em uma retina humana. São elementos de percepção da luz em

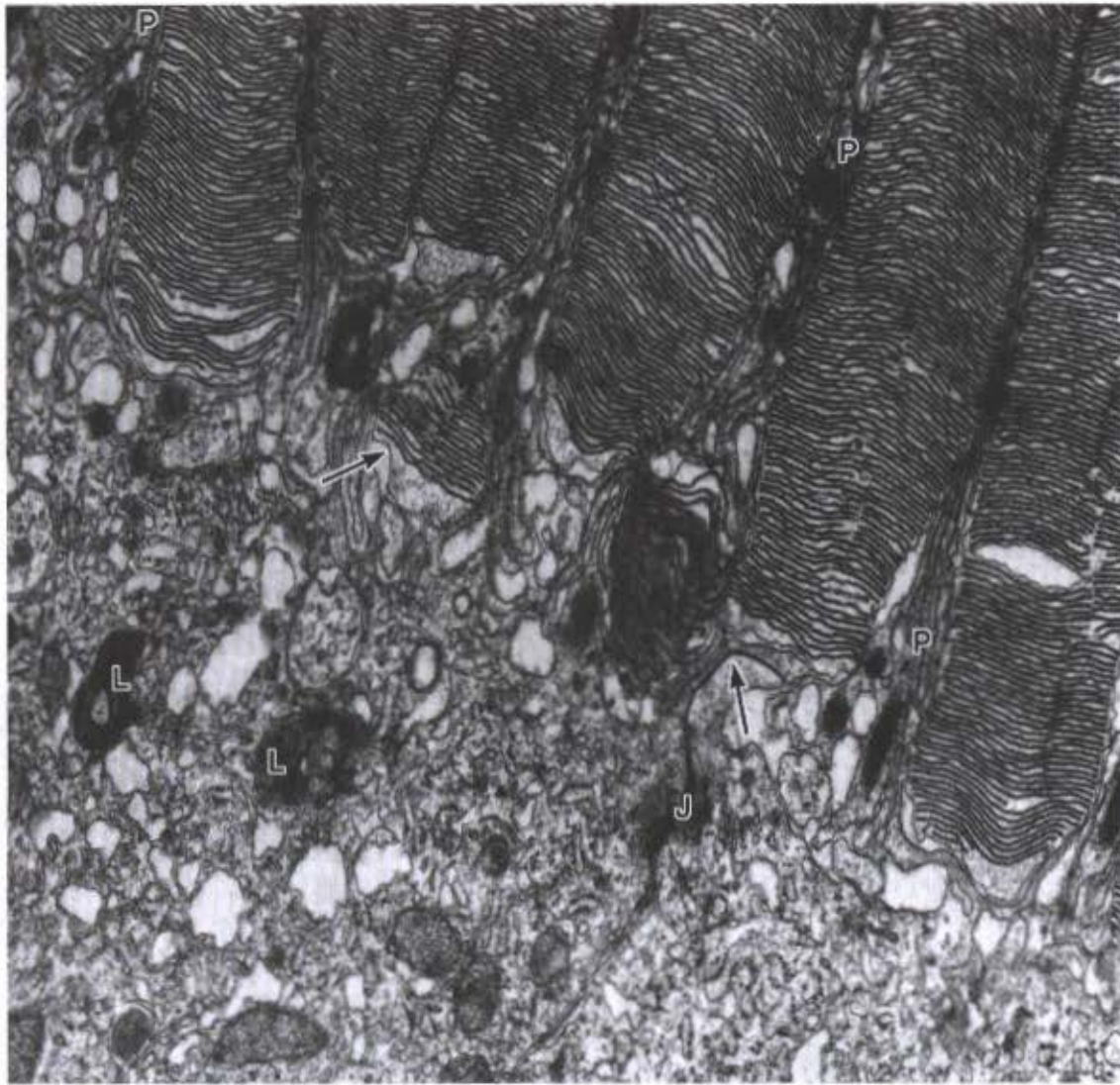



Fig. 23.15 Micrografia eletrônica da interface das camadas fotossensitiva e pigmentar da retina. Na parte inferior da figura se observam duas células pigmentares unidas por junções (J) entre suas membranas laterais. Acima das células pigmentares se notam as extremidades de diversos segmentos externos de bastonetes, que se interdigitam com prolongamentos apicais das células epiteliais pigmentadas (P). Os vacúolos membranosos (setas) se destacaram das extremidades dos bastonetes. L, lisossomos.

intensidade normal e possibilitam grande acuidade visual. Os bastonetes são mais sensíveis à luz, porém só possibilitam uma visão menos precisa.

A camada dos **neurônios bipolares** é constituída por células de morfologia variável. De um modo geral, dividem-se em dois grupos:

a) **células bipolares difusas**, que estabelecem sinapse com dois ou mais fotorreceptores, atingindo até seis;
b) **células bipolares monossinápticas**, que estabelecem contato apenas com o axônio de uma célula cone. Essa célula bipolar estabelece contato, pela sua outra extremidade, apenas com uma célula ganglionar. Dessa maneira, alguns cones enviam seus impulsos por um trajeto simplificado.

A camada das **células ganglionares**, além de estabelecer contato com as células bipolares, envia seus axônios, que não se ramificam, em direção a uma determinada região da retina, onde eles se agrupam e formam o nervo óptico. Nessa região não existem receptores, daí o seu nome de **ponto cego da retina** (Fig. 23.2) ou **papila do nervo óptico**. As células ganglionares são típicas células nervosas, com núcleo grande e claro e citoplasma rico em RNA. Também as células ganglionares têm um tipo difuso, que estabelece contato com várias células bipolares, e um tipo monossináptico. Além desses, nas camadas da retina encontram-se outros tipos de células. Os principais são:

a) **Células horizontais**, cujos prolongamentos colocados horizontalmente estabelecem contato entre vários fotorreceptores (Fig. 23.20).
b) **Células amácrinas**. Estabelecem contato com as ganglionares.
c) **Células de sustentação** do tipo dos astrócitos e micróglia, além de um tipo celular muito ramificado e gran-

Os fragmentos dos fotorreceptores são fagocitados pelas células epiteliais pigmentadas e digeridos pelas enzimas dos lisossomos.

Síntese de melanina pelo retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi e melanossomos. A melanina absorve a luz, após esta ter atuado sobre os receptores.

Transporte de vitamina A e sua esterificação no retículo endoplasmático liso.

Transporte de íons pelas invaginações da membrana, graças à energia fornecida pelas mitocôndrias.

Fig. 23.16 Célula pigmentar da retina. Observe que a sua porção apical apresenta processos que envolvem a porção externa das células fotossensitivas. A célula epitelial pigmentar tem abundante retículo endoplasmático liso e apresenta invaginações da membrana na região basal.

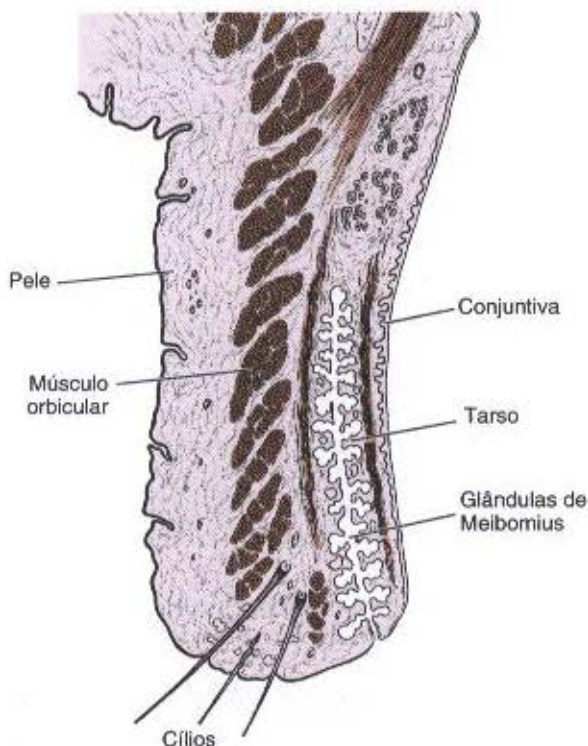



Fig. 23.17 Desenho ilustrando a estrutura da pálpebra.

de, chamado **célula de Müller** (Fig. 23.20). As células de Müller têm funções equivalentes às da neuroglia, servindo para sustentar, nutrir e isolar os neurônios da retina.

A camada mais interna da retina e que a separa do corpo vítreo é a **membrana limitante interna** (Fig. 23.12), constituída principalmente por expansões das células de Müller. A limitante interna tem 0,5 μm de espessura.

Histofisiologia

Após atravessar várias camadas da retina os raios luminosos atingem os cones e bastonetes, iniciando o processo visual. Este processo é extraordinariamente sensível, porque um fóton é suficiente para desencadear a produção de potenciais elétricos num bastonete. Admite-se que a luz aja promovendo a descoloração dos pigmentos visuais. Esse processo fotoquímico causa potenciais de membrana que são transmitidos pelo nervo óptico até o cérebro, onde tem lugar a percepção visual.

O pigmento visual inicialmente descorado é restaurado, e o processo pode iniciar-se novamente. Os pigmentos visuais se localizam nas vesículas achatadas dos cones e bastonetes e são constituídos pelo **retineno**, um aldeído da vitamina A ligado a proteínas específicas. Em humanos, os cones contêm três pigmentos diferentes, base química para a teoria tricolor da visão em cores. A presença de acúmu-

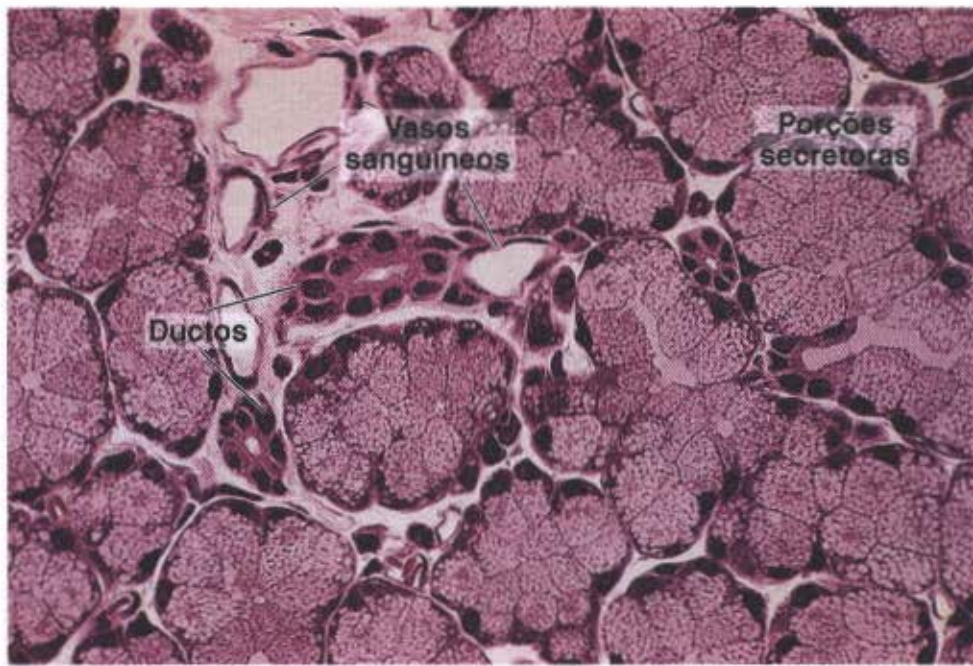



Fig. 23.18 Fotomicrografia de um corte de glândula lacrimal. Observar as porções secretoras túbulo-alveolares, os ductos excretores e vasos sanguíneos. H&E. Aumento médio.

los de mitocôndrias, perto da porção fotossensitiva dos cones e bastonetes, indica que o processo consome muita energia. A retina apresenta escassos capilares, presentes principalmente na região das camadas de células ganglionares e bipolares. Na camada das células fotossensíveis a vascularização é praticamente inexistente. Admite-se que essa vascularização deficiente explique o predomínio do metabolismo glicolítico na retina. A observação clínica de que a retina é lesada quando se descola indica que a maior parte de seus nutrientes provêm da camada coriocapilar, difundindo-se até a camada das células fotossensíveis.

A **fóvea** é uma pequena região situada no eixo óptico da retina, onde a visão tem maior nitidez. A fóvea se apre-

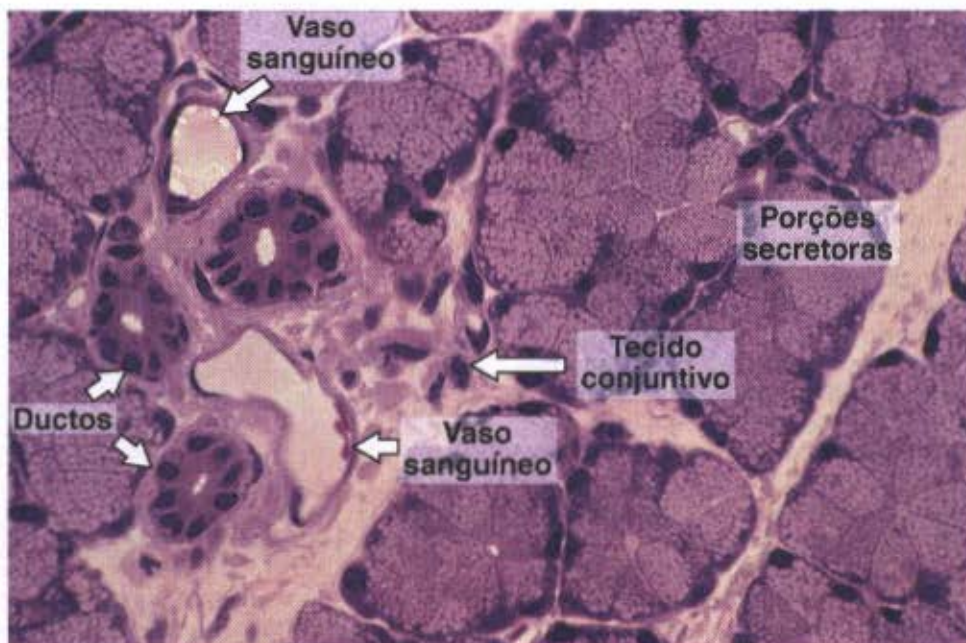



Fig. 23.19 Corte de uma glândula lacrimal, mostrando cortes de ductos excretores, de vasos sanguíneos e muitas unidades secretoras. Pararrosanilina e azul-de-toluidina. Aumento médio.

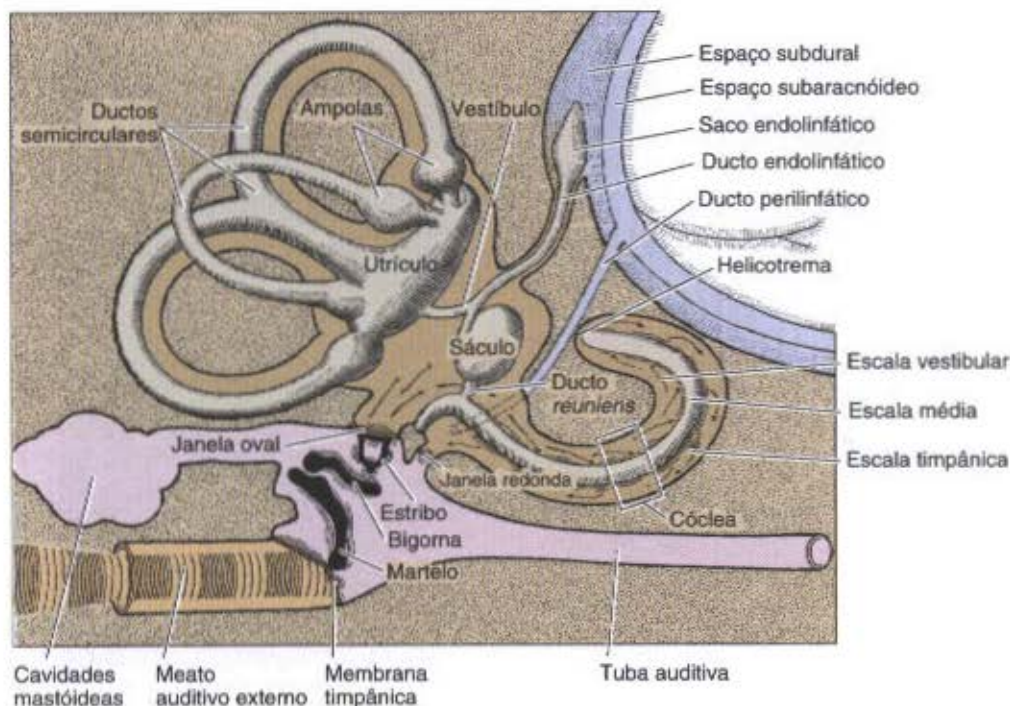



Fig. 23.20 Desenho esquemático ilustrando a disposição do órgão vestíbulo-coclear e o trajeto das vibrações sonoras pelo ouvido externo, médio e interno. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Best CH, Taylor NB: *The Physiological Basis of Medical Practice*, 8th ed. Williams & Wilkins, 1966.)

senta como uma depressão rasa, sendo a espessura da retina, na sua porção central, consideravelmente diminuída devido a um afastamento das células bipolares e ganglionares para a periferia, ficando o centro da fóvea constituído apenas por cones (Fig. 23.2). Na fóvea, portanto, a luz atinge as células fotorreceptoras diretamente, sem ter que passar pelas outras camadas da retina, o que contribui para a nitidez da imagem aí formada. A luz não absorvida pelos cones e bastonetes é absorvida pelo pigmento do epitélio e pela coróide.

A estrutura da retina é variável de acordo com a zona estudada. Já foram referidos os pormenores da fóvea e do ponto cego. A fóvea só tem cones e bastonetes (na parte central apenas cones) e o ponto cego não tem receptores. Além disso, observam-se outras variações histológicas de significado fisiológico evidente, como, por exemplo, a densidade das células ganglionares. Na região periférica da retina, essas células são escassas, atingindo apenas algumas centenas por milímetro quadrado. Já a região que envolve a fóvea chega a ter centenas de milhares de células ganglionares por milímetro quadrado. É por isso que a visão na periferia da retina (visão periférica) é pouco nítida, contrastando com o que se observa na fóvea ou nos seus arredores.

Embora uma retina contenha cerca de 126 milhões de receptores, o nervo óptico não tem mais do que 1 milhão de fibras. A informação recebida pelos receptores é selecionada e agrupada, durante o seu trajeto, pelas células da própria retina. Essas células codificam e integram a informação fornecida pelos fotorreceptores, enviando-as ao córtex cerebral. A retina é, portanto, uma estrutura **receptora-integradora**.

Estruturas Acessórias do Olho

Conjuntiva

Chama-se conjuntiva à membrana mucosa que reveste a parte anterior da esclerótica e a superfície interna das pálpebras. O epitélio da conjuntiva é estratificado prismático e sua lâmina própria é constituída de tecido conjuntivo frouxo.

Pálpebras

São dobras flexíveis de tecidos, que protegem o globo ocular. As pálpebras são constituídas, de fora para dentro, pelas seguintes estruturas (Fig. 23.17):

a) pele com epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e derme de conjuntivo frouxo;
b) feixes de músculos estriados que formam o músculo orbicular do olho;
c) uma camada de tecido conjuntivo que apresenta na extremidade das pálpebras um espessamento de tecido conjuntivo denso – **a placa palpebral** ou **tarso** – em cujo interior se encontram **glândulas sebáceas** alongadas e dispostas verticalmente, as chamadas **glândulas de Meibomius** ou **tarsais** (Fig. 23.17);
d) camada mucosa, constituída pela conjuntiva acima descrita (epitélio prismático estratificado e tecido conjuntivo frouxo).

Glândulas Lacrimais

Localizadas na borda súpero-externa da órbita, são glândulas serosas do tipo túbulo-alveolar composto (Fig. 23.18).

Desembocam por meio de oito a 10 canais no fundo-de-saco superior, formado pela confluência da conjuntiva que reveste o olho com a que cobre posteriormente a pálpebra.

As glândulas lacrimais são constituídas por células serosas que contêm no seu ápice grânulos de secreção que se coram fracamente. A sua porção secretora é envolvida por células mioepiteliais. Essas glândulas produzem uma secreção salina, com a mesma concentração de cloreto de sódio que a do sangue. É um fluido pobre em proteínas e contém uma única enzima, a **lisozima**, que digere a cápsula de certas bactérias.

A secreção lacrimal, continuamente produzida por essas glândulas, dirige-se para as carúnculas lacrimais, que são elevações situadas no canto interno dos olhos. Nessa região, penetra num sistema de ductos lacrimais, revestidos por epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado, que desembocam no meato nasal inferior.

APARELHO AUDITIVO OU ÓRGÃO VESTÍBULO-COCLEAR

As funções do órgão vestíbulo-coclear se relacionam com o equilíbrio do corpo e com a audição (Fig. 23.20). Consiste em três partes:

a) o ouvido externo, que recebe as ondas sonoras;
b) o ouvido médio, onde essas ondas são transformadas em vibrações mecânicas e transmitidas ao;
c) ouvido interno, onde as vibrações estimulam os receptores e sofrem transdução para impulsos nervosos que vão alcançar o sistema nervoso central, via nervo acústico.

O ouvido interno também tem as estruturas vestibulares, que são especializadas para o sentido do equilíbrio.

Ouvido Externo

Compreende o **pavilhão da orelha**, o **meato acústico externo** e a **membrana do tímpano**.

O **pavilhão da orelha** ajuda a captação do som, tem forma irregular e é constituído essencialmente por uma placa de cartilagem elástica coberta por uma fina camada de pele dos dois lados. A pele contém glândulas sebáceas e poucas glândulas sudoríparas.

O **meato acústico externo** vai desde o pavilhão até a membrana do tímpano. Apresenta-se como um canal achatado, de paredes rígidas, que o mantém constantemente aberto. O terço externo desse canal apresenta cartilagem elástica, continuação da cartilagem do pavilhão da orelha. O arcabouço dos dois terços internos é constituído pelo osso temporal. O meato acústico é revestido internamente por pele rica em pêlos e **glândulas sebáceas** e **ceruminosas**. As glândulas ceruminosas são glândulas sudoríparas modificadas (tubulosas enoveladas). Ao produto de secreção dos dois tipos glandulares do meato dá-se o nome de **cerúmen**, que é uma substância pastosa de cor marrom. Tanto o cerúmen como os pêlos do meato têm função protetora, dificultando a penetração de objetos estranhos.

No fundo do meato encontra-se a **membrana do tímpano**, de forma oval. Essa membrana é recoberta externamente por uma delgada camada de pele e internamente por epitélio cúbico simples. Entre as duas camadas epiteliais se encontram duas camadas de fibras colágenas e fibroblastos. Na camada externa essas fibras se encontram orientadas radialmente, ao passo que na camada interna são circulares. Além do colágeno, observa-se uma delgada rede de fibras elásticas. No quadrante ântero-superior da membrana timpânica não existem fibras. Essa região fica, portanto, flácida, recebendo o nome de **membrana de Shrapnell**. A membrana timpânica é a estrutura que transmite as ondas sonoras para os ossículos do ouvido médio (Fig. 23.20).

Ouvido Médio

Localiza-se na espessura do osso temporal, como uma cavidade que separa a membrana timpânica da superfície óssea do ouvido interno. Em sua porção anterior se comunica com a faringe pela **tuba auditiva** ou de Eustáquio. Por sua porção posterior se comunica com as cavidades cheias de ar do processo mastóide do osso temporal. O ouvido médio é revestido por epitélio simples pavimentoso cuja lâmina própria se apresenta aderida ao periósteo. Perto do orifício da tuba auditiva, o epitélio torna-se prismático ciliado e, à medida que se aproxima da faringe, observa-se a sua transição gradual para epitélio pseudo-estratificado ciliado. A tuba auditiva encontra-se geralmente fechada, mas se abre durante o ato de deglutição, permitindo, assim, equilibrar a pressão externa com a do ouvido médio.

Na parede medial notam-se duas regiões sem osso, recobertas apenas por uma membrana conjuntivo-epitelial, as **janelas oval** e **redonda** (Fig. 23.20).

Unindo a janela oval à membrana do tímpano existe uma cadeia de três ossículos articulados, formada pelo **martelo**, **bigorna**.e **estribo**, que transmitem as vibrações mecânicas geradas na membrana timpânica até o ouvido interno. O martelo insere-se na membrana timpânica e o estribo na janela oval, ficando a bigorna entre esses dois ossículos (Fig. 23.20). Tais ossos são também revestidos por um epitélio pavimentoso simples.

No ouvido médio há dois pequenos músculos estriados esqueléticos, o **tensor do tímpano** e o **tensor do estribo**, que se inserem no martelo e no estribo, respectivamente. Esses músculos participam da regulação da condução do estímulo sonoro.

Ouvido Interno

Também chamado **labirinto**, é uma estrutura complexa formada por sacos membranosos cheios de líquido, que se encontram alojados dentro de cavidades na porção pétrea do osso temporal.

Ao conjunto de cavidades e canais limitados por tecido ósseo chama-se **labirinto ósseo**. Dentro desse labirinto ósseo encontram-se estruturas membranosas que ocupam parcialmente as cavidades ósseas, seguindo geralmente – mas não sempre – a sua forma (Fig. 23.20). É o **labirinto membranoso**, que, apesar de em certas regiões se ligar à parede óssea, na maioria de sua extensão apresenta-se separado do osso. Existe, pois, um espaço entre o labirinto membranoso e o ósseo (Fig. 23.20). Esse espaço é uma continuação do espaço subaracnóideo das meninges e se apresenta cheio de um fluido, a **perilinfa**, de composição semelhante à do líquido cefalorraquidiano. Além da perilinfa, existem delgadas traves de tecido conjuntivo

contendo vasos, os quais unem o periósteo que reveste o labirinto ósseo às estruturas membranosas. O interior das estruturas membranosas é cheio de um líquido, a **endolinfa**, de composição e origem diferentes da perilinfa. O labirinto membranoso é formado principalmente por epitélio de revestimento pavimentoso, circundado por uma delgada camada de tecido conjuntivo. Se bem que colocado profundamente, o epitélio do labirinto membranoso tem origem ectodérmica, pois deriva de uma invaginação ectodérmica da parede lateral do esboço cefálico do embrião. Esta invaginação transforma-se gradualmente em uma vesícula, a **vesícula ótica**, que perde contato com o ectoderma, alongando-se no esboço do futuro osso temporal. A vesícula única inicial prolifera e cresce irregularmente, originando os vários compartimentos do labirinto membranoso no adulto. O epitélio das suas paredes, em certas regiões, estabelece contato com os nervos vestibular e coclear, espessando-se e diferenciando-se em órgãos especiais, os receptores, que são as **máculas**, **cristas** e o **órgão espiral de Corti**.

O labirinto ósseo é constituído por uma cavidade central de forma irregular: o **vestíbulo**, onde desembocam, de um lado, os **canais semicirculares** e, de outro, a **cóclea**. A disposição do labirinto membranoso dentro do labirinto ósseo está ilustrada na Fig. 23.20. Observar que o vestíbulo contém duas estruturas distintas, o **sáculo** e o **utrículo**. No utrículo desembocam os canais semicirculares. Cada um desses canais apresenta uma dilatação numa das suas extremidades, as **ampolas**. O sáculo apresenta-se também dentro do vestíbulo e está unido ao utrículo e à cóclea por estreitos canais. Os ductos que ligam o utrículo ao sáculo reúnem-se com a forma de um Y – o ducto endolinfático – (Fig. 23.20).

SÁCULO E UTRÍCULO

O sáculo e o utrículo são constituídos por epitélio simples pavimentoso, recoberto por delgada camada de tecido conjuntivo, do qual partem finas trabéculas para o periósteo que reveste o vestíbulo. O interior do sáculo e do utrículo é cheio de endolinfa e apresenta pequenas regiões (2-3 mm) de epitélio espessado e diferenciado em neuroepitélio, as chamadas **máculas**, onde terminam ramos do nervo vestibular. Ambas as máculas (do sáculo e do utrículo) apresentam-se dispostas perpendicularmente uma à outra e têm a mesma estrutura que será descrita a seguir e está ilustrada na Fig. 23.21. As máculas são formadas basicamente pelas **células de sustentação** e as **receptoras** ou **sensoriais**.

As células receptoras apresentam dois tipos celulares, ambos contendo na superfície longos prolongamentos do tipo dos estereocílios, além de um cílio típico com seu corpúsculo basal. Essas células são conhecidas como "células com pêlos". Um dos tipos de célula sensorial tem forma de cálice e apresenta-se envolto por uma rede de terminações nervosas aferentes. O outro tipo é cilíndrico e mostra terminações nervosas aferentes e eferentes. Entre as células receptoras encontram-se as **células de sustentação** (Fig. 23.21), cilíndricas, com seus núcleos na região basal e microvilos na superfície apical. Cobrindo esse neuroepitélio encontra-se uma camada gelatinosa, de natureza glicoprotéica, provavelmente secretada pelas células de sustentação e na qual estão embebidos os prolongamentos celulares. Na superfície dessa gelatina observam-se concreções de carbonato de cálcio, os **otólitos ou estatocônios** (Fig. 23.22).

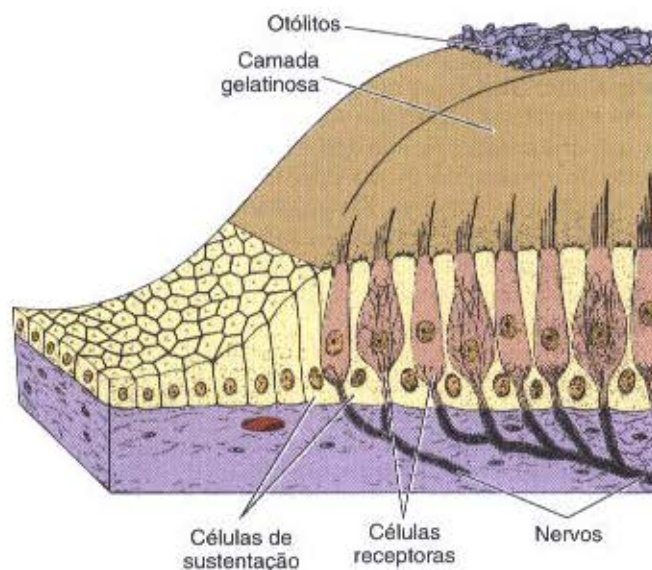



Fig. 23.21 Desenho esquemático ilustrando a estrutura histológica das máculas.

DUCTOS SEMICIRCULARES

Apresentam paredes de constituição semelhante à do utrículo, isto é, epitélio pavimentoso simples e tecido conjuntivo. As áreas receptoras, entretanto, encontram-se nas ampolas e são constituídas por formações alongadas de neuroepitélio, chamadas **cristas ampulares**. Essas cristas apresentam estrutura parecida com a das máculas, só que na camada glicoprotéica não existem estatocônios e ela se

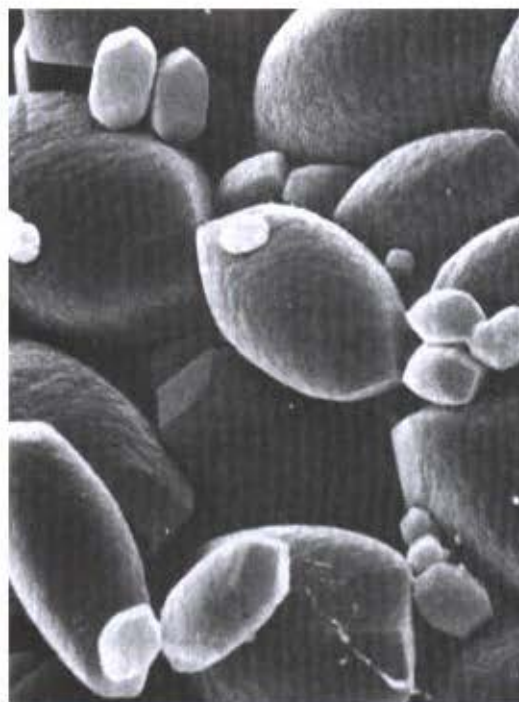



Fig. 23.22 Micrografia eletrônica de varredura da superfície da mácula mostrando os otólitos. 5.000 ×. (Cortesia de D. J. Lima.)

apresenta consideravelmente mais espessa, formando mesmo uma espécie de capuz cônico, a **cúpula**. A cúpula alcança a parede oposta da crista, obliterando a dilatação dos ductos semicirculares (Fig. 23.23).

SACO E DUCTO ENDOLINFÁTICOS

As paredes do ducto endolinfático são inicialmente revestidas por epitélio pavimentoso simples, que se transforma gradualmente, à medida que se aproxima do saco endolinfático, num epitélio cilíndrico, alto. Este último epitélio é formado por dois tipos celulares, um dos quais apresenta microvilos na sua superfície, grande quantidade de vesículas de pinocitose e vacúolos. Acredita-se que tais células sejam responsáveis pela reabsorção da endolinfa e digestão de material estranho e de restos celulares.

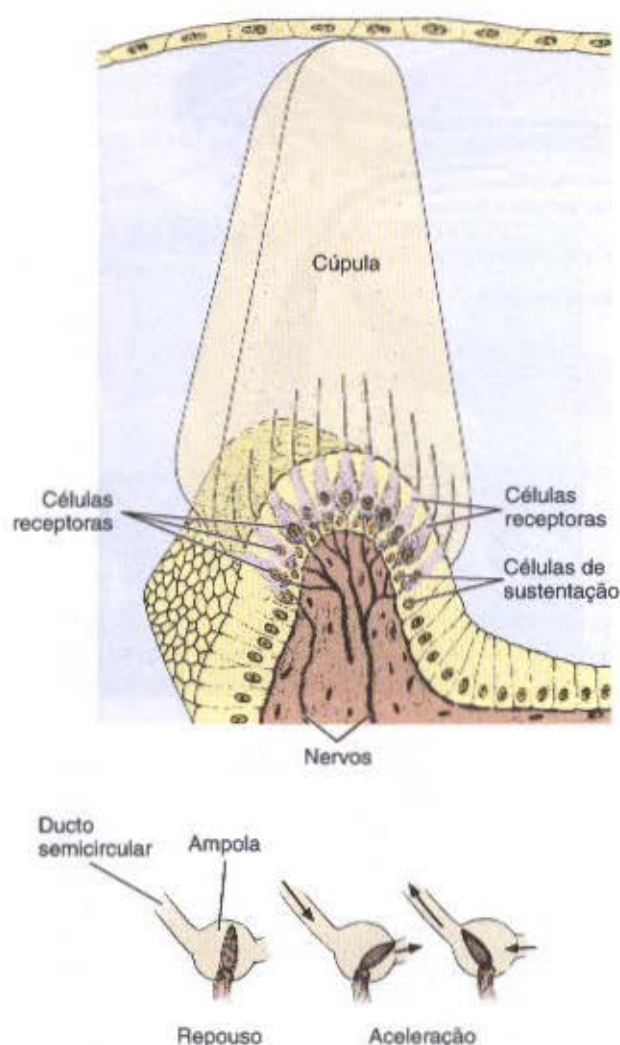



Fig. 23.23 Crista ampular do ouvido interno. **Em cima**: Estrutura de uma crista ampular. **Embaixo**: Movimentos da cúpula numa crista ampular durante a aceleração rotacional. As setas indicam a direção do movimento do fluido. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Wersall J: Studies of the structures and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* [Stockh] 1956; Suppl **126**:1.)

Cóclea ou Caracol

Esta estrutura é altamente especializada como órgão receptor de sons. Tem a forma de um canal de paredes ósseas enrolado em forma de caracol, com aproximadamente 35 mm de extensão. Dentro, e ocupando apenas parte do canal ósseo, observa-se a porção membranosa, que adquire forma triangular quando vista em corte transversal. Uma das faces desse triângulo apóia-se sobre o tecido ósseo. A cóclea enrola-se em torno de um cone de tecido ósseo esponjoso chamado **modíolo**, o qual contém no seu interior um gânglio nervoso, o **gânglio espiral** (Fig. 23.24). Do modíolo parte lateralmente uma saliência óssea em espiral, que lembra a rosca de um parafuso: é a **lâmina espiral óssea** (Figs. 23.31 e 23.32). O estudo da secção transversal de uma cóclea mostra que a sua porção membranosa tem, em corte, forma de triângulo, com um dos lados apoiados sobre a lâmina espiral óssea e o vértice apontado para o modíolo. A base desse triângulo liga-se à parede óssea da cóclea, formando uma região com células diferenciadas, denominada **estria vascular**. O lado superior do triângulo é formado pela **membrana vestibular** (ou Reissner) e o lado inferior, pela **lâmina espiral membranosa** (Fig. 23.24). Esta lâmina espiral apresenta uma complexa estrutura histológica e é nela que se encontra o **órgão de Corti**, que tem as células receptoras da audição.

O triângulo acima descrito divide o espaço ósseo da cóclea em três porções: uma superior ou **escala vestibular**, uma média, a **escala média** ou **ducto coclear**, e uma inferior ou **escala timpânica**. A razão destes nomes reside no fato de a escala vestibular se abrir no vestíbulo e a escala timpânica, por sua vez, comunicar-se através da janela redonda com o ouvido médio ou cavidade timpânica (Fig. 23.20). As escalas vestibular e timpânica, que constituem o **labirinto ósseo**, mostram-se cheias de perilinfa e se comunicam nas extremidades por meio de um pequeno orifício, a **helicotrema** (Fig. 23.20). Já a escala média, na sua porção inicial, comunica-se com o sáculo pelo **ducto** ***reuniens*** e termina em fundo cego.

A seguir será descrita a estrutura histológica da porção membranosa da cóclea.

A **membrana vestibular** apresenta-se revestida por epitélio pavimentoso simples e delgada camada de tecido conjuntivo.

A **estria vascular** é constituída por epitélio estratificado, formado por dois tipos principais de células. Um deles é constituído por células ricas em mitocôndrias, com a membrana da região basal muito pregueada, tendo, portanto, todas as características de uma célula que transporta água e íons. O epitélio da estria vascular é um dos poucos exemplos de epitélio que contém vasos sanguíneos entre as suas células. Tais características fazem pensar que, nessa região, dá-se a secreção da endolinfa. A endolinfa e a perilinfa têm composição iônica incomum, pois são ricas em potássio e pobres em sódio, composição que é normalmente característica do meio intracelular.

Órgão de Corti

Apoiando-se sobre a lâmina espiral óssea e a lâmina espiral membranosa encontra-se uma estrutura complexa sensível às vibrações induzidas pelas ondas sonoras, o **órgão de Corti**.

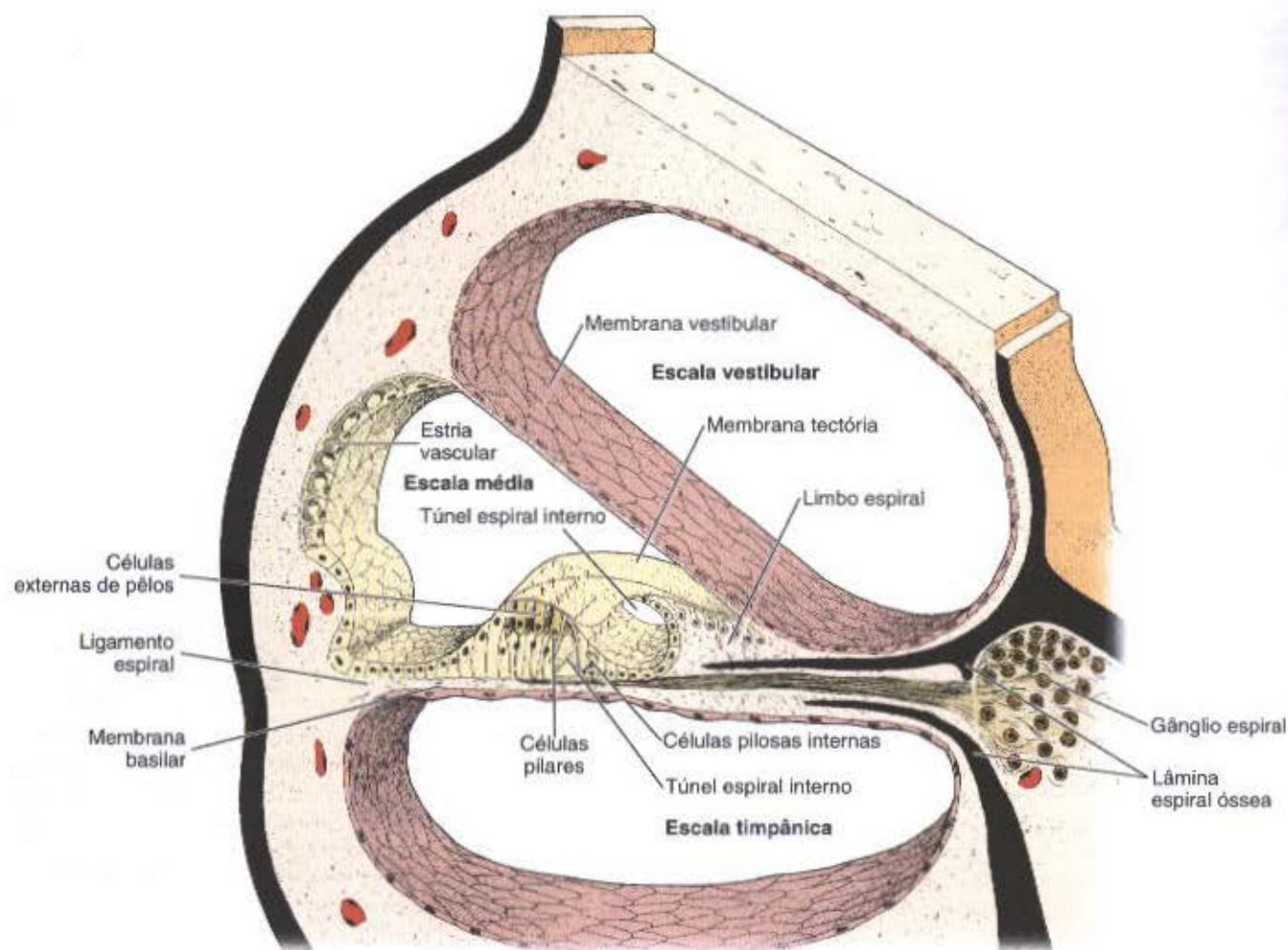



Fig. 23.24 Desenho ilustrando a estrutura histológica da cóclea. (Redesenhado e reproduzido com permissão de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

O órgão de Corti repousa sobre uma camada de material extracelular, a **membrana basilar**, produzida pelas células do órgão de Corti e pelas células mesoteliais que revestem a escala timpânica.

A lâmina espiral membranosa estende-se em direção lateral, fundindo-se com o tecido conjuntivo do periósteo que fica abaixo da estria vascular, formando uma região denominada **crista espiral** (Fig. 23.24). Analisando esta figura da direita para a esquerda, nota-se primeiro uma formação conhecida como limbo espiral, constituído de tecido conjuntivo frouxo revestido por epitélio de onde parte a **membrana tectória**. Esta membrana é rica em glicoproteínas e assemelha-se às camadas gelatinosas que recobrem as máculas e as cristas, já estudadas. Orienta-se em direção horizontal, tomando contato com as células sensoriais do órgão de Corti e limitando um espaço, o **túnel espiral interno**. Formando a parede lateral desse túnel nota-se uma camada de **células sensoriais internas** (ou de "pêlos"). Após o túnel observa-se uma série de **células de sustentação**, formando as **células pilares**, e, finalmente, três fileiras de **células sensoriais externas**. As células sensoriais são semelhantes às descritas nas máculas.

As **células sensoriais internas** têm forma de cálice, com estereocílio modificado na sua superfície livre e mitocôndrias na região basal. Também têm terminações nervosas aferentes e eferentes.

As **células sensoriais externas** são alongadas, possuindo estereocílios modificados, regiões com acúmulos de mitocôndrias, e estão em contato com o nervo coclear. Nenhum dos dois tipos têm cílios típicos, como os que existem nas células da mácula.

FUNÇÃO VESTIBULAR

O aumento ou diminuição da velocidade num movimento circular (também chamado aceleração ou desaceleração angulares) promove, devido à inércia da endolinfa, um fluxo deste líquido dentro dos ductos semicirculares. Esse fluxo produz um movimento lateral dos capuzes que recobrem as cristas ampulares (Fig. 23.23), provocando curvatura e tensão das células sensoriais das cristas. O registro elétrico das fibras nervosas vestibulares indica que o movimento da cúpula na direção dos cílios provoca excitação dos receptores, com produção de potenciais de ação no nervo vestibular, ao passo que o movimento na direção

oposta inibe a atividade nervosa. Quando desaparece a aceleração, a cúpula volta à posição normal e cessa a excitação ou inibição dos receptores.

Os ductos semicirculares dão informações sobre deslocamentos com aceleração circular. As máculas do sáculo e do utrículo, nos mamíferos, respondem à aceleração linear. Graças à maior densidade dos otólitos, quando ocorre um aumento ou diminuição de velocidade linear, essas partículas são deslocadas, provocando tensões na camada gelatinosa e deformando, assim, as células sensoriais. Conseqüentemente, ocorre excitação dos receptores, com produção de potenciais de ação que são transmitidos, via nervos vestibulares, ao sistema nervoso central. As máculas também são sensíveis à ação da gravidade sobre os otólitos. Seu estímulo é muito importante para a percepção consciente do movimento e da orientação no espaço. Em resumo, trata-se de órgãos sensitivos relacionados com o equilíbrio.

FUNÇÃO COCLEAR

Na cóclea, os estímulos mecânicos (vibrações induzidas pelas ondas sonoras) sofrem transdução em potenciais de ação (fenômenos elétricos), que são levados ao sistema nervoso central via nervo coclear. O som é transformado em vibrações pela membrana timpânica e transmitido através da cadeia de ossículos à janela oval. O tímpano vibra com as ondas sonoras. Os ossículos do ouvido funcionam como alavancas, as quais convertem as vibrações da membrana timpânica em deslocamentos mecânicos, que são exercidos pelo estribo e janela oval na perilinfa da escala vestibular (Fig. 23.20). Quando os músculos tensores do tímpano e do estribo se contraem, há tração desses ossículos, com diminuição na transmissão do som.

APLICAÇÃO MÉDICA

O som excessivamente forte promove a contração desses músculos, atenuando a transmissão sonora e protegendo os neurônios do gânglio espiral, que são muito sensíveis e poderiam ser danificados por sons muito fortes.

As vibrações que alcançam a perilinfa da escala vestibular transmitem-se à escala média, passam à escala timpânica e dissipam-se na janela redonda (Fig. 23.20). A **lâmina espiral membranosa** que fica abaixo do órgão de Corti não é uma estrutura tensa, de modo que toda a cóclea membranosa vibra quando há passagem do som da escala vestibular para a escala timpânica.

Admitem alguns, mas há controvérsia sobre o assunto, que a vibração no órgão de Corti provoca um deslocamento da membrana tectória que faria pressão sobre as células sensoriais, provocando uma deformação dos estereocílios. Esse processo geraria os potenciais de ação nos nervos auditivos. Na cóclea, a sensibilidade aos sons varia de acordo com a região. Os sons agudos são captados principalmente na base da cóclea, ao passo que os sons graves são captados principalmente pelo seu ápice.

A

B

Fig. 23.25 Micrografia eletrônica de varredura de três fileiras de células externas de pêlos (**A**) e uma fileira única de células internas de pêlos (**B**), na parte média de um ducto coclear de gato. 2.700 ×. (Cortesia de P. Leite.)

BIBLIOGRAFIA

Sistema Fotorreceptor

Bok D, Hall MO: The role of the retinal pigment epithelium in the etiology of inherited retinal dystrophy in the rat. *J Cell Biol* 1971;**49**:664.

Botelho SY: Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* (Oct) 1964;**211**:78.

Dowling JE: Organization of vertebrate retinas. *Invest Ophthalmol* 1970:**9**:665.

Hogan MJ et al: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.

McDevitt D (editor): *Cell Biology of the Eye*. Academic Press, 1982.

Nguyen LJ, Hicks D: Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 2001;**196**:245.

Schwartz EA: First events in vision: The generation of responses in vertebrate rods. *J Cell Biol* 1982;**90**:271.

Young RW: Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol* 1976;**15**:700.

Sistema Audiorreceptor

Dallos P: The active cochlea. *J Neurosci* 1992;**12**:4575.

Hudspeth AJ: The hair cells of the inner ear. *Sci Am* (Jan) 1983;**248**:54.

Kimura RS: The ultrastructure of the organ of Corti. *Int Rev Cytol* 1975;**42**:173.

Lim DJ: Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res* 1986;**22**:117.

Índice Alfabético

A

Abdome
- corte de pele do, 360
- pele do, corada para fibras do sistema elástico, 365
Acetil-coenzima A, 32, 43
Acetilcolina, 31, 180
Acetilcolinesterase, 180
Ácido(s)
- biliares, 43, 305
- - mecanismo de secreção dos, 333
- carbônico, 298
- cítrico, 13
- clorídrico, 298
- D-glicurônico, 116
- gama-amino-butírico, 166
- glicurônico, 113
- glutâmico, 226
- graxos, 126, 305
- - livres, 127, 395
- - enzimas-chave, 329
- - - da oxidação de, 329
- - - da síntese de, 329
- hialurônico, 116, 131
- idurônico, 113
- L-idurônico, 116
- nucléicos, 12
- periódico de Schiff, 13
- - coloração pelo, 293
- urônico, 115
Acidofilia citoplasmática, 246
Acidófilos, 3
Ácino(s) pancreático(s), 96, 405
- estrutura de um, 321
Acromegalia, 150, 398
Acrossomo, 420
Actina, 45, 187, 237
- G, 191
Addison, doença de, 404
Adenocarcinoma, 91, 316
- de intestino grosso, 20
Adeno-hipófise, 392-396
- desenvolvimento embrionário da, 391
- *pars distalis*, 392
- - controle funcional da, 394
- *pars intermedia*, 396
- *pars tuberalis*, 396
Adenosina trifosfato, 32
Adipócitos, 125
Adiponectina, 126
Adrenais, 398-404
- circulação sanguínea, 398
- córtex
- - adrenal, 398
- - fetal ou provisório, 402
- disfunções da, 404
- hormônios do córtex e suas ações, 399
- medula adrenal, 403
Adrenalina, 31
Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X, 331
Adventícia, 284, 442
Agranulócitos, 257
Agrecam, 114
Água de solvatação, 130
AIDS, 260
Albinismo, 363
Albumina(s), 127, 224, 333
- deficiência em, 224
Alça de Henle, 375
- parte delgada da, 381
- - constituída por células epiteliais pavimentosas, 382
- região do rim consistindo principalmente em túbulos contorcidos distais e partes delgadas da, 383
Alcian blue, corante, 14
Alteração(ões)
- degenerativas arteriais, 214
- genética autossomal dominante, 30
Alvéolos, 348
- dentários, 141
- pulmonares, 68
- - esquema tridimensional dos, mostrando a estrutura da parede interalveolar, 351
Amamentação, 452
Ameloblastos, 288
Amelogeninas, 290
Amilase, 320, 323
Aminas, 161
Aminoácido(s), 224
- lipofílicos, 26
- tirosina, 362
Anáfase, 59
Anastomoses arteriovenosas, 209, 215
Andrógenos, secreção de, 395
Androstenediona, 400, 436
Anel fibroso, 135
Anemia
- falciforme, 226
- perniciosa, 298
Aneurisma, 214
Angiotensina, 401
- II, 162
- - efeitos fisiológicos da, 386
Anisocitose, 225
Anticorpo(s), 255 (v.t. Imunoglobulinas ou Ig)
- molécula de, representação esquemática de uma, 258
- monoclonais e policlonais, 15
- tipos de, 257
Antígeno(s)
- carcinoembriônico, 20
- células apresentadoras de, 261
- imunógenos e, 255
- mecanismos de inativação de, para proteger o organismo, 265
Antro folicular, 434
Ânulo fibroso, 219
Aparelho
- auditivo ou órgão vestíbulo-coclear, 467-471
- - cóclea ou caracol, 469
- - órgão de Corti, 469
- - ouvido
- - - externo, 467
- - - interno, 467
- - - médio, 467
- de Golgi, 37, 157, 464
- - endereçamento das proteínas no, 39
- FACS, 238
- justaglomerular, 384
- lacrimal, 453
- respiratório, 339-358
- - árvore brônquica, 344
- - - alvéolos, 348
- - - bronquíolos, 347
- - - brônquios, 344
- - - ductos alveolares, 347
- - - macrófagos alveolares, 356
- - - poros alveolares, 356
- - epitélio respiratório, 339
- - fossas nasais, 340
- - - área olfatória, 343
- - - vestíbulo e área respiratória, 340
- - laringe, 343
- - mecanismos de defesa, 357
- - movimentos respiratórios, 357
- - nasofaringe, 343
- - pleura, 357

- - seios paranasais, 343
- - traquéia, 343
- - vasos
- - - linfáticos dos pulmões, 357
- - - sanguíneos dos pulmões, 356
- urinário, 371-389
- - bexiga e vias urinárias, 387
- - - uretra, 388
- - rim, 371
- - - alça de Henle, 375
- - - aparelho justaglomerular, 384
- - - células mesangiais, 373
- - - circulação sanguínea, 387
- - - corpúsculos renais e filtração do sangue, 371
- - - interstício renal, 387
- - - túbulo contorcido distal, 380
- - - túbulo contorcido proximal, 374
- - - túbulos e ductos coletores, 382
Aparelho reprodutor feminino, 432-452
- citologia esfoliativa, 449
- genitália externa, 449
- glândulas mamárias, 449
- - durante a gravidez e a lactação, 450
- - estrutura das, durante a puberdade e no adulto, 449
- - involução senil das, 452
- - regressão pós-lactacional das, 452
- ovários, 433-442
- - atresia folicular, 436
- - células intersticiais, 441
- - corpo lúteo, 439
- - crescimento folicular, 434
- - desenvolvimento inicial do, 433
- - folículos ovarianos, 433
- ovários, ovulação, 439
- tuba uterina, 441
- útero, 442-448
- - cérvix uterina, 448
- - endométrio, 443
- - - ciclo menstrual, 444
- - - implantação, decídua e placenta, 446
- - miométrio, 443
- - placenta, 447
- vagina, 448
Aparelho reprodutor masculino, 415-431
- ductos genitais extratesticulares, 427
- glândulas acessórias, 428
- pênis, 430
- testículos, 415-427
- - células de Sertoli, 423
- - ductos intratesticulares, 426
- - espermatogênese, 416
- - - fatores que influenciam a, 424
- - espermiogênese, 421
- - natureza clonal das células germinativas, 423
- - tecido intersticial, 425
- - túbulos seminíferos, 416
Apêndices epiplóicos, 315
Apendicite, 316
Apoferritina, 241
Apoptose, 63, 260
Apudomas, 87
Ar alveolar, 351
Aracnóide, vilosidades da, 171
Areia cerebral, 414
Aréola, 450
Artefatos, 2
Artéria(s), 206
- carótida comum, 412
- hepática, 324
- hipofisárias
- - inferiores, 391
- - superiores, 391
- médias, 212
- pulmonar, 349
Arteríolas, 207, 212
- peniciladas, 277
Articulações, 150
- inflamação das, 361
Artrite, 361
Árvore brônquica, 344
- alvéolos, 348
- bronquíolos, 347
- - respiratórios, 347
- - terminais, 347
- brônquios, 344
- ductos alveolares, 347
- esquema da porção terminal da, 349
- macrófagos alveolares, 356
- poros alveolares, 356
Assoalho do diencéfalo, 391
Astrócitos, 163, 413
- fibrosos, 163
- protoplasmáticos, 163
α tubulina, 43
Aterosclerose, 214
Atresia folicular, 436
Auerbach, plexo de, 284, 314
Autofagossomo, 39
Autólise, 2
Axolema, 176
Axonema, 45
Axônio(s), 155
- citoplasma do, 159
- das células ganglionares, 461
Axoplasma, 159
Azul de metileno, 3
Azul-de-cresil, 243
Azul-de-toluidina, 3, 121, 178
- coloração pelo, 293

B

Baço, 276
- circulação sanguínea, 276
- corte de, 277
- estrutura da polpa vermelha do, 278
- histofisiologia, 279
- polpa
- - branca, 278
- - vermelha, 279
- - - vista geral da, 279
Bactéria, lise da, 266
Bainha de mielina, 165, 290
Banda
- A, 187
- H, 192
- I, 187
Barbitúricos, 334
Barreira
- hematoencefálica, 171
- hematotesticular formada pelas células de Sertoli, 423
- hematotímica, 266
- - vascularização e, 265
Bartholin, glândulas de, 449
Basófilos, 224, 232
Bastonetes, 228, 462
Batimentos ciliares, 339
β-endorfina, 162
Bertin, coluna de, 372
Bexiga e vias urinárias, 387
- uretra, 388
Bicarbonato, secreção pancreática rica em, e em água, 299
Bilirrubina, 280
- formada em outras partes do sistema mononuclear fagocitário, 335
- glucuronato de, 329, 335
- secreção de, 335
Billroth, cordões de, 276
Biologia dos tecidos epiteliais, 80
- células
- - mioepiteliais, 91
- - que transportam
- - - íons, 83
- - - por pinocitose, 84
- - secretoras
- - - de esteróides, 91
- - - de muco, 84
- - serosas, 84
- controle da atividade glandular, 83
- inervação, 81
- polaridade, 80
- renovação das células epiteliais, 83
- sistema neuroendócrino difuso, 87
Biossíntese do colágeno tipo I, 107
Birrefringência, 5
Blastema ósseo, 143
Blastocisto, 446
Boca seca, sensação de, 320
Bócio
- exoftálmico, 412
- por deficiência de iodo, 411
Bolsa de Rathke, 390
Bomba de sódio, 83
Botões gustativos, 154, 286
Bowman
- cápsula de, 371
- - células viscerais da, 376
- - ultra-estrutura do capilar glomerular e do folheto visceral da, 375
- membrana de, 454
Brônquio(s), 27, 344
- corte da parede de um, 345
- - com acúmulo de tecido linfático, 346
- parede de um, de grande diâmetro, 346
Bronquíolo(s), 347
- respiratórios, 347
- terminal, 339
- - células de Clara na parede de um, 347
- - corte da parede de um, 348
- - transição de, para ducto alveolar, 350
Bruch, membrana de, 456
Brünner, glândulas de, 311
β tubulina, 43
Bursa de Fabricius, 258

C

Cadeia glicídica de glicolipídio, 25
Caderinas, 69
Calcemia, 148
Cálcio
- fosfato de, 134
- sais de, 413
Calcitonina, 149
- ações do paratormônio e sua interação com a, 413
- células parafoliculares produtoras de, 409
Calicreinogênio, 323
Calo ósseo, 148
Camada(s)
- do estômago, 299
- subendocardial, 219
Câmara pulpar, 288
Canal
- de Havers, 139
- de Hering, 325, 328
- de Schlemm, 456
- de Volkmann, 142
- medular, 145
- pilórico, 294
- radicular, 288
Canalículo biliar, 328
Câncer
- cervical, 448
- de pulmão, 357
- do trato digestivo, 316
Canhão eletrônico, 8
Capilar(es), 206
- glomerulares, 372

- - célula mesangial localizada entre dois, 378
- linfáticos, 206, 219, 311
- pulmonares, 224
- sinusóides, 207, 328
Cápsula(s), 132
- de Bowman, 371
- - células viscerais da, 376
- - ultra-estrutura do capilar glomerular e do folheto visceral da, 375
- de Glisson, 324
- de Tenon, 453
Captação de sinais, 30
- por receptores intracelulares, 30
Carbamino-hemoglobina, 226
Carbo-hemoglobina, 226
Carcinoma(s), 91
- de células basais, 363
- espinocelulares, 363
Cárdia, 295
- glândulas esofágicas da, 292
Cartilagem
- elástica, 130
- fibrosa, 130
- hialina, 106, 131
- - condrócitos, 133
- - crescimento, 134
- - histogênese, 133
- - matriz, 131
- - pericôndrio, 132
Catalase, 43
Catecolaminas, 217
Catepsina, 228
Cavéolas, 203
Cavidade(s)
- amniótica, 447
- coriônica, 447
- mastóideas, 466
- medular, 150
- nasais, 340
- oral, 285-292
- - dentes e estruturas associadas, 287
- - - dentina, 288
- - - esmalte, 290
- - - periodonto, 290
- - - polpa dental, 290
- - faringe, 287
- - língua, 286
- peritoneal, 441
- pleural, 74
- pulpar, 288
- uterina, 447
- - espermatozóides na, de um roedor, 422
Célula(s)
- absortivas, 301, 313
- acidófilas, 392
- acinar de pâncreas de rato, 322
- acinosas do pâncreas, 404
- adiposas, 102, 146
- amácrinas, 461
- apresentadoras de antígenos, 261
- B da memória imunitária, 260
- basais, 340
- - carcinoma de, 363
- bipolares
- - difusas, 463
- - monossinápticas, 463
- C, 408
- caliciforme(s), 77, 302, 340
- - dos intestinos, 85
- centroacinares, 321
- claras, 369
- colunares ciliadas, 339, 341
- conjuntivas endometriais, 447
- corticotrópica, 394
- cromófilas, 392
- cromófobas, 392
- cubóides, 384
- da crista neural, 4
- da glia, 155
- - e a atividade neuronal, 163
- - - astrócitos, 163
- - - células de Schwann, 163
- - - células ependimárias, 166
- - - microglia, 166
- - - oligodendrócitos, 163
- da insuficiência cardíaca, 356
- da medula adrenal e papel de diferentes organelas na síntese dos componentes de seus grânulos de secreção, 404
- da neuroglia, 163
- da neuro-hipófise, 397
- da paratireóide, 412
- de Clara, na parede de um bronquíolo terminal, 347
- de Ito, 324
- de Kupffer, 98, 324
- de Langerhans, 98, 359, 364
- de Leydig, 416
- de Merkel, 359, 364
- de Müller, 461, 464
- de Paneth, 19, 302
- - micrografia eletrônica de uma, 308
- - preparação histológica para demonstração da presença de lisozima em, por meio de imuno-histoquímica, 308
- de poeira, 356
- de Purkinje, 156
- de Schwann, 68, 163, 179
- de Sertoli, 416, 423
- - barreira hematotesticular formada pelas, 423
- - funções das, 424
- de sustentação, 343, 463
- deciduais, 446
- dendríticas, 98, 261
- do estroma ovariano, 434
- do mesênquima, 143
- do pericôndrio, 131
- do sangue, 223-237
- - basófilos, 232
- - coloração das, 224
- - composição do plasma, 224
- - eosinófilos, 230
- - eritrócitos, 225
- - leucócitos, 228
- - linfócitos, 233
- - monócitos, 234
- - neutrófilos, 228
- - plaquetas, 236
- do tecido conjuntivo, 92
- - células adiposas, 102
- - fibroblastos, 92
- - leucócitos, 102
- - macrófagos e o sistema fagocitário mononuclear, 96
- - mastócitos, 99
- - plasmócitos, 101
- do tecido ósseo, 136
- - osteoblastos, 137
- - osteócitos, 136
- - osteoclastos, 138
- em escova, 340
- endócrinas, 311
- endotelial, 206
- - citoplasma de, 378
- - núcleo de, 352
- enteroendócrina, 295
- - do duodeno humano, micrografia eletrônica de uma, 301
- - do trato digestivo, 299
- ependimárias, 166
- epitelial(is)
- - do intestino
- - - fase de absorção lipídica, 306
- - - grosso, 314
- - especializações da superfície livre das, 72
- - - cílios e flagelos, 73
- - - estereocílios, 73
- - - microvilos, 72
- - formas e características das, 67
- - - junções intercelulares, 69
- - - lâminas basais e membranas basais, 68
- - glandulares, 77
- - pavimentosas, parte delgada da alça de Henle constituída por, 382
- - pigmentadas, 464
- escuras, 369
- especializadas, 24
- espumosas, 214
- externas de pêlos, 470
- foliculares, 433
- - dendríticas, 261
- - síntese e acúmulo de hormônios tireoidianos nas, 410
- fotossensitivas, 460
- ganglionares, 460
- - axônios das, 461
- germinativas, natureza clonal das, 423
- gigantes de corpo estranho, 96
- glandulares, modificações das glândulas uterinas e das, durante o ciclo menstrual, 446
- gonadotrópica, 394
- granular, 340
- granulosa-luteínicas, 440
- granulosas do cerebelo, 155
- gustativa, 287
- hemopoéticas, 241
- hepática, 324
- - elétron-micrografia de, 50
- intersticiais, 387, 441
- justaglomerulares
- - ou células JG, 384
- - secretoras de renina, 379
- linfóides, 238
- linhagens permanentes de, 10
- M (*microfold*), 282, 302
- mamotrópica, 394
- mesangial(is), 373
- - e a matriz mesangial que envolve a célula, 378
- - extraglomerulares, 386
- - localizada entre dois capilares glomerulares, 378
- mesenquimatosas indiferenciadas, 143
- mielóides, 238
- mioepiteliais, 91, 318
- mióide(s), 416, 423
- - túbulos seminíferos envolvidos por, 417
- mucosas, 295, 317
- musculares ramificadas, 199
- nervosas, 155
- neuroepiteliais, 75
- neurossecretoras
- - do hipotálamo, 395
- - dos núcleos supra-ópticos e paraventricular, 395
- olfatórias, 343
- osteoprogenitoras, 140
- oxífilas, 412
- oxínticas, 295
- parácrinas, 87
- parafolicular(es), 408
- - produtoras de calcitonina, 409
- parietal(is), 295
- - ativada, micrografia eletrônica de uma, 297
- - diagrama
- - - composto de uma, mostrando as diferenças estruturais existentes entre uma célula em repouso e uma célula ativa, 297
- - - mostrando os principais passos na síntese do ácido clorídrico, 298
- participantes da imunidade inata, 257

- pigmentar da retina, 464
- pilares, 470
- pólo basal da, 80
- precursoras, 238
- principais constituintes das, 23
- - aparelho de Golgi, 37
- - captação de sinais, 30
- - - por receptores intracelulares, 30
- - citoplasma, 23
- - lisossomos, 38
- - membrana plasmática, 23
- - - endocitose mediada por receptores, 27
- - - fagocitose, 28
- - - pinocitose da fase fluida, 27
- - mitocôndrias, 32
- - peroxissomos, 43
- - retículo endoplasmático, 34
- - - liso, 36
- - - rugoso, 35
- - ribossomos, 34
- - vesículas ou grânulos secretórios, 43
- produtoras
- - de dentina, 288
- - de esmalte, 288
- progenitoras uni- ou bipotentes, 238
- que transportam
- - íons, 83
- - por pinocitose, 84
- reticulares epiteliais, 264
- satélites, 176, 205, 313
- secretoras
- - da glândula mamária, 451
- - da *pars distalis* da hipófise, 394
- - de esteróides, 91
- - - ultra-estrutura de duas, da zona fasciculada do córtex adrenal, 401
- - de muco, 84
- sensoriais, 470
- serosas, 84, 317
- somatotrófica, 394
- - da *pars distalis* de um gato, 393
- T
- - CD4+, 261
- - CD8+, 261
- - citotóxicas, 260
- - - da memória imunitária, 256
- - *helper*, 260
- - supressoras, 260
- tireotrópica, 394
- tronco, 268
- tumoral, 264
- viscerais da cápsula de Bowman, 376
- zimogênicas, 295
Células-filhas, 238
Células-tronco, 295, 340
- fatores de crescimento e diferenciação, 238
- pluripotente, 238
- transplantadas, 238
Celulose, 5
Cemento, 288
Cementócitos, 290
Centríolos, 45, 59
Centrômero, 59
Centros
- de ossificação secundária, 146
- organizadores de microtúbulos, 44
Centrossomos, 45, 59
Cerebelo, 166
Cérebro, 166
Cerúmen, 467
Cérvix uterina, 448
Chagas, doença de, 285
Choques mecânicos, 132
Ciclo
- celular, 62
- de Krebs, 13
- menstrual, 444
- - endométrio grávido, 445
- - fase, 444
- - - menstrual, 445
- - - proliferativa, folicular ou estrogênica, 444
- - - secretória ou luteal, 444
- - modificações das glândulas uterinas e das células glandulares durante o, 446
- - principais acontecimentos do, 447
Cigarros, uso de, 357
Cílio(s), 45
- e flagelos, 73
- imóvel, síndrome do, 422, 441
Cinesina, 159
Cinética da produção de neutrófilos, 247
Cinetocoro, 59
Circuitos neuronais, 155
Circulação sanguínea, 387
- do baço, 278
- e linfática num lóbulo pulmonar, 356
- renal, 387
Cirrose, 334
- fígado com, causada pela ação inflamatória de ovos de *Schistosoma*, 335
Cisterna(s)
- do retículo endoplasmático, 34, 206
- perinuclear, 53
Citocentro, 45
Citocinas
- efeitos das, sobre células do sistema imunitário, 263
- funções de duas, 264
- na resposta imunitária, 262
Citoesqueleto, 23, 43
- atividade das proteínas contráteis do, 245
- citossol ou matriz citoplasmática, 51
- depósitos citoplasmáticos, 47
- filamentos
- - de actina, 45
- - intermediários, 47
- microtúbulos, 43
Citologia esfoliativa, 449
Citomatriz, 51
Citoplasma, 23-51
- citoesqueleto, 43
- - citossol ou matriz citoplasmática, 51
- - depósitos citoplasmáticos, 47
- - filamentos
- - - de actina, 45
- - - intermediários, 47
- - microtúbulos, 43
- de célula
- - de Schwann, 175
- - endotelial, 378
- diferenciação celular, 23
- do axônio, 159
- do linfócito, 233
- do neutrófilo, 229
- principais constituintes das células, 23
- - aparelho de Golgi, 37
- - captação de sinais, 30
- - - por receptores intracelulares, 30
- - citoplasma, 23
- - lisossomos, 38
- - membrana plasmática, 23
- - - endocitose mediada por receptores, 27
- - - fagocitose, 28
- - - pinocitose de fase fluida, 27
- - mitocôndrias, 32
- - peroxissomos, 43
- - retículo endoplasmático, 34
- - - liso, 36
- - - rugoso, 35
- - ribossomos, 34
- - vesículas ou grânulos secretórios, 43
- rico em RNA, 463
Citoqueratinas, 21
Citoquímica e histoquímica, 12
Citossol, 28, 404
- ou matriz citoplasmática, 51
Clareamento, 2
Clatrina, 27
Clitóris, 449
Cloreto, 83
Coagulação do sangue, 237
Coágulo
- remoção do, 237
- retração de, 237
Cóclea, 468
- estrutura histológica da, 470
- ou caracol, 469
Colagenases, 108, 228
Colágeno(s)
- associados a fibrilas, 103
- de ancoragem, 104
- feixes de, 109
- fibras de, 103
- que forma, 103
- - rede, 103
- - longas fibrilas, 103
- tipo IV, 68
Colar ósseo, 145
Colchicina, 44
Colecistocinina, 162
Colecistoquinina, 83, 299, 323
Colesterol, 43
- ésteres de, 401
Colinesterase, 197
Colo
- mucosas do, 295
- tênias do, 315
Colóide, 408
Colônias hemocitopoéticas, principais estimuladores de, 240
Coloração
- das células do sangue, 224
- de Weigert, método de, 365
- hematoxilina e eosina, 301
- pararrosanilina, 288
- pelo ácido periódico de Schiff, 293
- pelo azul-de-toluidina, 293
- pelo picro-sirius, método de, 274
- técnica de, por hematoxilina crômica de Gomori, 396
- toluidina, 288
Colostro, 451
Coluna(s)
- de Bertin, 372
- retais ou de Morgagni, 315
Compartimento
- circulante, 247
- de marginação, 247
- endossomal, 27
- medular
- - de formação, 247
- - de reserva, 247
Complemento, sistema do, 266
Complexo(s)
- de Golgi, 23, 297, 401, 422
- de histocompatibilidade, 261
- DNA-alaranjado de acridina, 6
- do poro, 53
- receptor-transferrina, 245
- unitivo, 71
Composição do plasma, 224
Comunicação sináptica, 160
- seqüência das etapas durante a transmissão nas sinapses químicas, 162
Concreções prostáticas, 430
Condroblastos, 133
Condrócitos, 133
Condroitim sulfatado, 114
Condromas, 150
Condronectina, 132
Condrossarcomas, 150
Cone de implantação, 159
Conexinas, 71

Conexon, 71
Conjuntiva, 466
Conn, síndrome de, 404
Contração
- da ferida, 94
- da musculatura lisa do útero, 396
- da vesícula biliar, 299
- do músculo esquelético, 218
- muscular, 192
Contracepção, 448
Contracorante, 3
Coração, 206, 218
Corante(s)
- ácidos, 3
- *Alcian blue*, 14
- de Giemsa, 188, 248
- de Mallory, 3
- de Masson, 3
- Sudan IV, 14
- tipos de, que auxiliam o reconhecimento dos tipos de células da *pars distalis*, 393
Cordão(ões)
- de Billroth, 276
- medulares, 270
- umbilical, 447
Cordas vocais, 343
- verdadeiras, 343
Cório, 447
Córnea, 453
- desenho tridimensional da, 456
- estroma da, 454
Coróide, 453
- corte da, e da esclera, 455
Corona radiata, 422, 441
Corpo
- *albicans*, 440
- carotídeos, 214
- celular, 157
- ciliar, 453
- de Herring, 396
- de Nissl, 396
- lúteo, 439
- - de gravidez, 441
- - parte de um, 440
- - pequena porção de um, 440
- vítreo, 453
Corpora amylacea, 430
Corpúsculo(s)
- basais, 45, 73
- de Hassall, 264
- de Krause, 366
- de Malpighi, 371
- de Meissner, 366, 449
- de Nissl, 157
- de Pacini, 449
- de Ruffini, 366
- de Vater-Paccini, 366
- renal
- - barreira de filtração de um, 377
- - e filtração do sangue, 371
- tendíneos de Golgi, 197
Córtex
- adrenal, 398
- - conseqüências de estimulação ou inibição do, sobre a estrutura da adrenal, 403
- - estrutura e fisiologia do, 402
- - fetal ou provisório, 402
- - hormônios do, e suas ações, 399
- - regiões do, 400
- - ultra-estrutura de duas células secretoras de esteróides da zona fasciculada do, 401
- celular, 46
- cerebelar, 167
- cerebral, 167
- renal mostrando túbulos contorcidos proximais e distais, 379
Corti, órgão de, 468
Corticotropina, 394
- coriônica, 447
- hormônio liberador de, 396
Cortisol, deficiência de, 363
Cortisona, 133
Cowper, glândulas de, 430
Crescimento
- folicular, 434
- hormônio de, via somatomedinas, 395
Cretinismo, 150, 412
Crigler-Najjar, síndrome de, 335
Criofratura, 8
Criostato, 3
Criptas, 299
Criptorquidismo, 425
Cristais de hidroxiapatita, 288
Cristalino, 453
- cápsula do, 454
- corte da porção anterior do, 459
- fibras do, 459
Cristas mitocondriais, 32
Cromátides, 59
Cromatina, 52, 246, 318
- associada ao nucléolo, 58
- do prolinfócito, 249
- sexual, 55, 157
Cromatólise, 181
Cromômero, 236
Cromossomo(s), 421
- 17, 240
- mitóticos, 59
- X, adrenoleucodistrofia ligada ao, 331
Cultura de células e tecidos, 10
Cumulus oophorus, 436
Cushing, síndrome de, 404
Cutícula
- da unha, 368
- do pêlo, 366

D

Dano hepático, 334
Decídua
- basal, 446
- capsular, 447
- parietal, 447
Deficiência(s)
- de cortisol, 363
- de dissacaridases, 301
- de iodo, bócio por, 411
- de linfócitos
- - B, 275
- - T, 275
- em albuminas, 224
- enzimáticas, 301
- nutricionais, efeitos de, 149
- tireoidiana, 412
Degeneração do tecido nervoso, 180
Deidroepiandrosterona, 400
Deidrogenases, 13
Del Rio Hortega, método de, 413
Dendritos, 155
Dente(s)
- corte mostrando a inserção do, no osso alveolar via ligamento periodontal, 291
- decíduos, 287
- e estruturas associadas, 287
- - dentina, 288
- - esmalte, 290
- - periodonto, 290
- - polpa dental, 290
- imaturo, mostrando esmalte e dentina, 288
- incisivo, corte sagital de um, posicionado no osso mandibular, 287
- mostrando os túbulos dentinários, 289
- permanentes, 287
Dentina, 288
- células produtoras de, 288
Depósitos citoplasmáticos, 47
Dermatam sulfatado, 114
Derme, 364
- camada reticular da, 364
Descemet, membrana de, 454
Desconforto respiratório
- do adulto, síndrome do, 352
- do recém-nascido, síndrome do, 356
Desidratação, 2
Desmina, 47
Desmosina, 112
Desmossomo, 71, 201, 268
Desnutrição, 126
Despolarização, 162
D-galactase, 116
D-galactosamina, 116
Diabete, 127
- insípido, 398
Diabetes mellitus, 400
Díades, 201
Diáfise, 140
Diapedese, 223, 249
Diartroses, 150
Diástole, 212
Diencéfalo, assoalho do, 391
Diferenciação celular, 23, 68
Dineína, 159
Discos
- intercalares, 184, 199
- intervertebrais, 135
Disfunções
- da adrenal, 404
- tireoidianas, 411
Disse, espaço de, 324
Distorções e artefatos causados pelo processamento dos tecidos, 21
Distrofina, 191
Distúrbios clínicos que resultam de defeito da síntese de colágeno, 105
Diurese, 202
DNA, 363, 419
Dobras juncionais, 196
Doença(s)
- articulares, 127
- auto-imunes, 268
- - da tireóide, 412
- da pele, 361
- de Addison, 404
- de células I, 42
- de Chagas, 285
- de Graves, 412
- de Hirschsprung, 285
- genéticas, 331
Dubin Johnson, síndrome de, 335
Ducto(s)
- alveolares, 347
- biliar, 325
- coclear, 469
- de Schlemm, 458
- ejaculatório, 389, 415
- endolinfáticos, 469
- epididimário, 415, 426
- galactóforo, 449
- genitais extratesticulares, 427
- intratesticulares, 426
- linfático, 222
- - direito, 219
- perilinfático, 466
- torácico, 219
Duodeno, 294
- célula enteroendócrina do, 301
Dura-máter, 169, 454

E

Edema, 120
EDTA, 136

Ejeção do leite, reflexo de, 397
Elastase pancreática, 112
Elastina, 103, 112
Elétron-micrografia
- células colunares ciliadas, 341
- da camada espinhosa de pele humana espessa, 362
- de célula(s)
- - epitelial, 71
- - - ciliada, 74
- - - do intestino delgado, 71
- - fotossensitivas da retina, 46
- - hepática, 50
- de macrófago, 40
- de melanócitos e queratinócitos, 363
- de músculo
- - de peixe, 194
- - liso, 204
- de pele humana, 68
- de tireóide, 409
- espermátide, 421
Elétrons, sistema transportador de, 32
Elipsóide, 278
Embolia, 210
Embrioblasto, 446
Enamelinas, 290
Encefalina, 404
Endocárdio, 219
Endocitose mediada por receptores, 27
Endolinfa, 468
Endométrio, 443
- artérias, 444
- - arqueadas, 444
- - espirais, 444
- - retas, 444
- camada superficial do, durante a fase proliferativa, 445
- glândula uterina retilínea em um, na fase proliferativa, 445
Endomísio, 185
Endoneuro, 174
Endossomos, 27
Endósteo, 136, 140
Endotélio, 84
- alto, vênula de, de um linfonodo, 276
Entactina, 68
Envoltório nuclear, 23
Enzima(s)
- anidrase carbônica, 298
- fosfatase alcalina, 148
- glicose-6-fosfatase, 36
- glucuronil-transferase, 329
- hidrolíticas, 422
- inativa pepsinogênio, 298
- lipase, 299
- lisossômicas, 230
- lisozima, 299
- pancreáticas, 323
- - secreção de, 299
- pepsina, 292
- proteolítica pepsina, 298
- renina, 386
- sulfatase, 42
Eosina, 120
- coloração hematoxilina e, 301
Eosinófilo, 224, 230
Epicárdio, 219
Epiderme, 359
- células, 364
- - de Langerhans, 364
- - de Merkel, 364
- melanócitos, 362
Epidídimo, corte de, mostrando várias secções do ducto epididimário, 426
Epífises, 140
Epiglote, 343
Epimísio, 185
Epinefrina, 403
Epineuro, 176
Epitélio(s)
- ciliar, 458
- corneano anterior, 453
- gástrico superficial secretor de muco, 296
- olfatório, 343
- pavimentoso estratificado da vagina, 448
- respiratório, 339, 357
- - principais componentes do, 340
- tipos de, 73
- - epitélios, 73
- - - de revestimento, 73
- - - glandulares, 77
- vaginal, 444
Epitelioma, 64
Equilíbrio
- ácido-básico, 224
- hídrico, 384
- osmótico dos tecidos, 224
Eritroblasto(s)
- basófilos, 242
- ortocromático, 246
- policromáticos, 242, 246
Eritrócito(s), 223
- falciforme, 226
- maturação de, 242
Eritrocitose, 225
Eritropoetina, 371, 387
Escala
- timpânica, 469
- vestibular, 469
Esclera, 453
- corte da coróide e da, 455
- lâmina crivosa da, 454
Esclerose sistêmica progressiva, 108
Escorbuto, 105
Esferocitose, 226
- hereditária, 226
Esfíncter
- da pupila, 459
- da uretra, externo, 389
- de Oddi, 334
- pilórico, 294, 299
Esfingomielina, 24
Esmalte dentário, 290
- células produtoras de, 288
Esôfago, 292
- corte na região superior do, 293
Espaço(s)
- de Disse, 324
- de Fontana, 456
- de Tenon, 453
- extracelular, 119
- intermembranoso, 32
- intersticiais, 206
- peridural, 169
- porta, 324
- subaracnóideo, 169, 466
- subdural, 169, 466
- vítreo, 453
Espectrina, 71
Espermátides, 417
Espermatócitos, 417
- e espermátides no epitélio seminífero, 418
- primários, 419
- secundários, 419, 421
Espermatogênese, 416
- fatores que influenciam a, 424
Espermatogônia(s), 416, 417
- de tipo A, 419
- de tipo B, 419
Espermatozóides na cavidade uterina de um roedor, 422
Espermiogênese, 421
Estatocônios, 468
Estereocílios, 73, 426
Ésteres de colesterol, 401
Esterilidade, 339
Esteróides, células secretoras de, 91
- ultra-estrutura de duas, da zona fasciculada do córtex adrenal, 401
Estimulação vagal, 347
Estímulos nervosos, 396
Estômago, 292-299
- camadas do, 299
- cárdia, 295
- corte da região pilórica do, 301
- fundo e corpo, 295
- glândulas gástricas na região do fundo, 295
- mucosa, 292
- piloro, 299
- regeneração do epitélio de revestimento do, e intestino delgado, 315
- regiões do, e sua estrutura histológica, 294
Estradiol, 133
Estria vascular, 469
Estrógenos, 150, 441
- secreção de, 395
Estroma, 67, 92, 238, 433
- corneano, 454
- ovariano, células do, 434
Etanol, 2
Eucromatina, 53
Eustáquio, tuba de, 466
Exame microscópico, preparação de tecidos para, 1
- coloração, 3
- fixação, 2
- inclusão, 2
Exocitose, 27

F

Fabricius, bursa de, 258
Fagocitose, 28, 102, 224, 249, 424
Fagossomos, 28, 38, 263
Faloidina, 15
Faringe, 287
Fase G-zero, 62
Fator(es)
- de crescimento, 210
- - epitelial, 63
- de liberação, 241
- de necrose tumoral, 264
- de von Willebrand, 250
- estimulador dos osteoclastos, 149
- estimulantes de colônia, 240
- natriurético atrial, 218
- neuronal de crescimento, 63
- tímico tumoral, 269
- vasoativos, produção de, 210
Feixe(s)
- atrioventricular, 219
- - de His, 221
- de colágeno, 109
Fenda pós-sináptica, 160
Feocromocitomas, 404
Ferritina, 241, 280
Ferro, 245
- proteína conjugada com, 225
Fertilização, 441
Fibras, 103
- argirófilas, 110
- biossíntese do colágeno tipo I, 107
- colágenas, 313
- de colágeno(s)
- - associados a fibrilas, 103
- - de ancoragem, 104
- - do tendão, 187
- - que forma rede, 103
- - que formam longas fibrilas, 103
- - tipo I, 108
- de Purkinje, 219

- de Sharpey, 140, 291
- de Tomes, 288
- do cristalino, 459
- elásticas, 112
- - tecido conjuntivo rico em, 344
- elaunínicas, 112
- intrafusais, 197
- musculares, 307
- - esqueléticas, organização das, 287
- - estriadas esqueléticas, 185
- nervosas, 157
- - amielínicas, 172
- - mielínicas, 172
- oxitalâmicas, 112
- reticulares, 110, 195, 326
- sistema elástico, 112
Fibrilas, 106
- de colágeno, 103
Fibrilina, 112
Fibrinogênio, 224
Fibroblastos, 92, 240
Fibrocartilagem, 134
Fibrócitos, 92
Fibroglicam, 115
Fibronectina, 92, 115
Fibrose, 327
- cística, 27
Fígado, 324
- células do, 324
- estrutura do, 325
- hepatócito, 328
- lóbulo hepático, 324
- micrografia eletrônica do, 332
- mostrando capilares sinusóides com suas células endoteliais próximas dos hepatócitos, 328
- normal, aspecto tridimensional do, 325
- ramificação dos canalículos biliares no, 330
- regeneração hepática, 334
- suprimento sanguíneo, 327
Filamentos
- de actina, 45
- intermediários, 47
Filtração
- do sangue, corpúsculos renais e, 371
- glomerular, 373
Fímbrias, 441
Fixadores, 2
Flagelos, 45, 422
Flora intestinal, regulação da, 308
Fluido
- extracelular, 159
- testicular, 423
- tissular, 119
Fluorescência, 6
Fluxo
- de membrana, 29
- vascular, 210
Folheto
- parietal, 371
- visceral, 372
Folículo(s)
- antral(is), 434
- - contendo um ovócito envolvido por um conjunto de células da granulosa, 438
- - parte de um, 437
- - pequena porção da parede de um, 438
- atrésico, 439
- de Graaf, 434
- linfóides, 310
- ovariano(s), 433
- - dominante, 436
- - maduro, 436
- - pré-antral, 434
- - - formado por um ovócito e por várias camadas de células da granulosa, 436
- - pré-ovulatório, 436
- - tipos de, desde o primordial até o maduro, 434
- piloso, 367
- - bainha conjuntiva do, 368
- tireoidianos, 408
Fontana, espaço de, 456
Forame apical, 287
Fosfatase, 13
- ácida, 228, 232
- alcalina, 228
Fosfato de cálcio, 134
Fosfolipase A2, 323
Fosfolipídios, 25
Fossas nasais, 340
- área olfatória, 343
- vestíbulo e área respiratória, 340
Fossetas, 27
- gástricas, 292
- - profundas, 301
Fotomicrografia(s)
- camada cortical do rim, 384
- cinco macrófagos do baço, que fagocitam hemácias, 281
- córtex de um linfonodo estimulado pela injeção de um antígeno, 273
- da cortical do rim, mostrando partes de um corpúsculo renal, a mácula densa e túbulos contorcidos proximais e distais, 377
- da parede de um bronquíolo terminal, 348
- da substância cinzenta e da branca, 167
- de célula(s)
- - cultivadas, 60
- - da neuroglia do córtex cerebral, 164
- - decidual de camundongo, 19
- - musculares lisas, 203
- de cinco macrófagos do baço, que fagocitaram hemácias, 281
- de corpo carotídeo, 217
- de corte espesso de pulmão, 349
- de eosinófilo, 231
- de esfregaço de sangue, 229
- de fibroblastos de galinha, 11
- de linfócito, 234
- de linfonodo, 272
- de monócito, 235
- de músculo
- - cardíaco, 200
- - esquelético, 189
- - estriado, 187
- - liso, 204
- de neurônio motor, 159
- de ossificação endocondral, 145
- de osso, 12
- de pele
- - do abdome, 360
- - - corada para fibras do sistema elástico, 365
- - espessa da planta de pé humano, 359
- de tecido ósseo, 137
- - lamelar, 141
- de timo, mostrando os lóbulos, 267
- de túbulos renais, 40
- de uma diartrose, 151
- do córtex de um linfonodo estimulado pela injeção de um antígeno, 273
- do disco epifisário, 146
- do pâncreas, 405
- do plexo coróide, 171
- do revestimento interno do estômago, 32
- dois glomérulos renais, 386
- epidídimo, 426
- fígado, 326
- - com cirrose causada pela ação inflamatória de ovos de *Schistosoma*, 335
- - mostrando capilares sinusóides com suas células endoteliais próximas dos hepatócitos, 328
- glândula
- - parótida, 319
- - sebácea, 369
- - sublingual, 321
- glomérulos com seus pólos vasculares onde se localizam as células justaglomerulares secretoras de renina, 379
- ilhotas de Langerhans mostrando células alfa e beta, 405
- linfonodo, 272
- pâncreas exócrino e seus componentes, 322
- paratireóide, 413
- parede da vesícula biliar, 336
- principais componentes, 340
- - do epitélio respiratório, 340
- - do ureter, 389
- regiões do córtex adrenal, 400
- seio medular de um linfonodo, 274
- timo, 267
- zona medular do timo, 268
Fóvea, 455
Fracionamento celular, 10
Fragmento
- Fab, 258
- Fc, 258
Frutose, 428
Fusos musculares, 197
- e corpúsculos tendíneos de Golgi, 197

G

Galactosamina, 113
Gamaglobulinas, 224
Gânglio(s), 172
- celíaco, 181
- do nervo acústico, 176
- do sistema nervoso autônomo, 154, 180
- espinhais, 156
- espiral, 469
- intramurais, 176
- linfáticos, 270
- nervosos, 154
- sensoriais, 176
Gás carbônico, 210
Gastrina, 298
Gastrite atrófica, 298
Gato, célula somatotrófica da *pars distalis* de um, 393
Geléia de Wharton, 124
Gelsolina, 28
Gêmulas, 158
- dendríticas, 158
Genitália externa, 449
Genoma, 52
Giemsa, corante de, 188
Gigantismo, 150
Gilbert, síndrome de, 335
Glande clitoridiana rudimentar, 449
Glândula(s)
- adrenal, 36, 111
- - arquitetura geral e circulação de sangue na, 399
- bulbouretrais, 428, 430
- compostas, 80
- da pele, 368
- - sebáceas, 368
- - sudoríparas, 369
- de Bartholin, 449
- de Brünner, 311
- de Cowper, 430
- de Lieberkühn, 299
- de Littré, 389, 430
- de Meibomius, 466
- de von Ebner, 286
- digestivas, tumores das, 336
- duodenais, 311
- esofágicas, 88, 292
- - da cárdia, 292

- exócrinas, 77
- fúndicas, 295
- gástrica, 295
- - região do fundo do estômago, 300
- hibernante, 128
- intestinais, 299
- lacrimais, 466
- - corte de, 465
- mamária(s), 64, 77, 395, 449
- - células secretoras da, 451
- - durante a gravidez e a lactação, 450
- - em lactação, 451
- - estrutura das, durante a puberdade e no adulto, 449
- - inativas e ativas, mama feminina mostrando, 450
- - involução senil das, 452
- - modificações da, 451
- - regressão pós-lactacional das, 452
- mucosas cervicais, 448
- paratireóides, 138
- - em vista dorsal, 412
- parótida, 319
- pilóricas, 299
- - curtas, 301
- pineal, 162
- salivares, 27, 317-321
- - parótida, 320
- - sublingual, 321
- - submandibular, 320
- sebácea, 466
- - fotomicrografia de, 369
- simples, 80
- sublingual, 321
- submandibular, estrutura da, 318
- sudoríparas, 77
- - apócrinas, 370
- - corte de, 370
- supra-renais na parte superior de cada rim, 398
- tireóide, 138
- uterina, 446
- - modificações das, e das células glandulares durante o ciclo menstrual, 446
- - retilínea em um endométrio na fase proliferativa, 445
- vestibulares maiores, 449

Glândulas endócrinas, 80, 207, 390-414
- adeno-hipófise, 392-396
- - *pars distalis*, 392
- - - controle funcional da, 394
- - *pars intermedia*, 396
- - *pars tuberalis*, 396
- adrenais, 398-404
- - circulação sanguínea, 398
- - córtex, 398
- - - adrenal, 398
- - - fetal ou provisório, 402
- - disfunções da, 404
- - hormônios do córtex e suas ações, 399
- - medula adrenal, 403
- hipófise, 390-392
- - sistema hipotálamo-hipofisário, 391
- - suprimento sanguíneo, 391
- hormônios, 390
- ilhotas de Langerhans, 404
- neuro-hipófise, 396
- - ações dos hormônios da, 397
- - células da, 397
- paratireóides, 412
- - ações do paratormônio e sua interação com a calcitonina, 413
- - células da, 412
- pineal, 413
- - inervação, 413
- - papel da, no controle de ciclos biológicos, 413
- tireóide, 407-412
- - controle da produção de hormônios tireoidianos, 410
- - disfunções tireoidianas, 411
- - liberação de T3 e T4, 411
- - síntese e acúmulo de hormônios nas células foliculares, 410

Glaucoma, 458
Glicentina, 299
Glicerol, 126, 305
Glicina, 104
Glicocálice, 26
Glicocorticóides, 399
Glicogênio, enzimas-chave da síntese e degradação de, 329
Glicogenólise hepática, 299
Glicolipídio, cadeia glicídica de, 25
Gliconeogênese, 334
Glicoproteínas, 13, 26, 110, 123
- ácidas, 14
- - do tipo mucina, 302
- multiadesivas, 113

Glicosamina, 113
Glicosaminoglicanas, 13
Glicose, 127
Glicosiltransferases, 85
Gliose, 163
Glisson, cápsula de, 324
Globo ocular, 453
- camada
- - externa ou túnica fibrosa, 453
- - média ou túnica vascular, 456
- corpo vítreo, 459
- cristalino, 459
- histofisiologia, 464
- limbo, 454
- retina, 460

Glóbulos brancos, 223
Glomérulo renal, 209
- arteríola aferente penetrando num, 385

Glomus, 215
Glucagon, 31, 80, 299
- detecção imunocitoquímica de, por microscopia de luz em células A de uma ilhota de Langerhans, 406

Glucuronato de bilirrubina, 329, 335
Golgi
- aparelho de, 37, 157, 203, 464
- complexo de, 23, 297, 401
- corpúsculos tendíneos de, 197

Gomori
- técnica de coloração de, 396
- tricrômico de, 393

Gonadotropina
- coriônica humana, 441, 447
- hormônio liberador de, 396, 441

Graaf, folículo de, 434
Grandes
- artérias elásticas, 212
- lábios, 449

Grânulo(s)
- acrossômico, 420
- alfa, 237
- azurófilos, 227, 246
- de lipofuscina, 39, 47
- de melanina, 362, 457
- de pigmento de lipofuscina, 401
- de querato-hialina, 360
- de secreção, 77, 84
- de zimogênio, 43, 84, 321
- lambda, 237
- lamelares, 360
- pró-acrossômicos, 422

Granulócito(s), 228, 257
- basófilo, 227
- eosinófilo, 227
- G-CSF, 240
- maturação de, 247
- neutrófilo, 227

Granulocitopoese, 246
Granulômero, 237
Gravidez
- corpo lúteo de, 441
- ectópica, 441
- glândulas mamárias durante a, e a lactação, 450

Guanina, nucleotídeos de, 30

H

Hassall, corpúsculos de, 264
Havers, canal de, 139
Helicobacter pylori, 293
Helicotrema, 466
Hemácias, 223
- crenadas, 225
- fagocitárias, 280

Hematócrito, 223
Hematoxilina, 3, 34, 120
- crômica de Gomori, técnica de coloração por, 396

Hemidesmossomos, 72
Hemocaterese, 280
Hemocitopoese, 238-253
- células-tronco, fatores de crescimento e diferenciação, 238
- cinética da produção de neutrófilos, 247
- granulocitopoese, 246
- maturação
- - dos eritrócitos, 242
- - dos granulócitos, 247
- - dos linfócitos, 249
- - dos monócitos, 249
- medula óssea, 240
- - fonte de células-tronco para outros tecidos, 242
- - vermelha, 241
- origem das plaquetas, 250
- - megacarioblastos, 250
- - megacariócito, 250

Hemoglobina, 225, 335
Hemólise, 225
Hemonectina, 241
Hemorróidas, 315
Hemossiderina, 241
Henle, alça de, 375
- parte delgada da, 381
- região do rim consistindo principalmente em túbulos contorcidos distais e partes delgadas da, 383

Heparam sulfatado, 114
Heparina, 228
Hepatócito(s), 52, 324
- heterogeneidade dos, nas regiões perilobular e centrolobular, 329
- micrografia eletrônica mostrando um, 332
- ultra-estrutura de um, 330

Hering, canal de, 325, 328
Hérnia do disco intervertebral, 135
Herring, corpos de, 396
Heterocromatina, 53
Heterofagossomos, 41
Hialômero, 236, 237
Hibridização, 18
Hidrocefalia, 148
Hidrocortisona, 133
Hidrogênio, peróxido de, 230
Hidrolase carboxil-éster, 323
Hidroxiapatita, cristais de, 288
Hidroxilisina, 104
Hidroxiprolina, 104
5-hidroxitriptamina, 299
Hiperbilirrubinemia neonatal, 335
Hiperparatireoidismo, 413
Hiperplasia, 185
Hiperpolarização, 162
Hipertensão arterial, 127
Hipertireoidismo, 412

Hipertrofia prostática benigna, 429
Hipoderme, 359, 366
Hipófise, 390-392
- células secretoras da *pars distalis* da, 394
- corte de, mostrando a *pars nervosa*, a *pars intermedia* e a *pars distalis*, 392
- hormônios da, efeitos dos vários, em órgãos-alvo e os mecanismos de retroalimentação que controlam a sua secreção, 395
- relação entre o hipotálamo, a tireóide e a, 396
- sistema hipotálamo-hipofisário, 391
- suprimento sanguíneo, 391
Hipofisectomia, 403
Hipoparatireoidismo, 413
Hipotálamo
- células neurossecretoras do, 395
- relação entre o, a hipófise e a tireóide, 396
Hirschsprung, doença de, 285
His, feixe atrioventricular de, 221
Histamina, 228
Histocompatibilidade, complexos de, 261
Histogênese
- do tecido adiposo, 127
- - multilocular, 129
- - unilocular, 127
Histologia e seus métodos de estudo, 1-22
Histonas, 53
Histoquímica e citoquímica, 12
- ácidos nucléicos, 12
- íons, 12
- lipídios, 14
- polissacarídeos e oligossacarídeos, 13
- proteínas, 12
HIV, 260
Homeostase, 180
Hormônio(s), 390
- adrenocortical aldosterona, 386
- adrenocorticotrófico, 269
- antidiurético, 31, 396
- antimülleriano, 424
- da hipófise, efeitos dos vários, em órgãos-alvo e os mecanismos de retroalimentação que controlam a sua secreção, 395
- da neuro-hipófise, 396
- - ações dos, 397
- de crescimento via somatomedinas, 395
- de ilhotas de Langerhans, características das células e dos, 408
- do córtex adrenal e suas ações, 399
- esteróides, 210
- extra-hepáticos, 329
- folículo-estimulante, 394, 441
- hipofisários, 441
- hipofisiotrópicos, 394
- inibidor de prolactina, 396
- liberador(es)
- - da somatotropina, 396
- - de corticotropina, 396
- - de gonadotropina, 396, 441
- - de tireotropina, 396
- - hipotalâmicos, 394
- lipase sensível a, 126
- luteinizante, 31, 394
- luteotrófico, 441
- natriurético, 166
- que atuam sobre os ossos, 149
- sexuais, 270
- tireoidianos
- - controle da produção de, 410
- - síntese e acúmulo de, nas células foliculares, 410
Howship, lacunas de, 138
Humor aquoso, 453

I

Icterícia, 335
IgA, 258, 310, 451
- secretora, 258
IgD, 258
IgE, 258
IgM, 258
Íleo, 299
Ilhotas de Langerhans, 404
- etapas principais da síntese e secreção de insulina por uma célula B das, 407
- hormônios de, características das células e dos, 408
Impulso(s)
- dos nervos aferentes, 215
- nervoso, 155
Imunidade
- celular, 254
- humoral, 254
Imunocitoquímica, 12
Imunócitos, 273
Imunógenos e antígenos, 255
Imunoglobulinas, 15, 224 (v.t. Ig)
Incisuras de Schmidt-Lantermann, 176
Inervação, 211
- do músculo esquelético, 196
Infartos, 214
Inflamação das articulações, 361
Infundíbulo, 441
Inibina, 425
Injeção intra-alveolar, 353
Insuficiência cardíaca
- células da, 356
- congestiva, 356
Insulina
- detecção imunocitoquímica de, por microscopia eletrônica em uma célula B de uma ilhota de Langerhans, 406
- secreção de, etapas principais da síntese e, por uma célula B das ilhotas de Langerhans, 407
Integrinas, 24, 92, 115
Interleucina, 262
- 3, 240
Interneurônios, 156, 177
Internódulo, 173
Interstício renal, 387
- osmolaridade do, 377
Intestino
- aspectos de proteção imunológica do, 310
- delgado, 299-314
- - absorção lipídica no, 305
- - atividade imunitária do, 283
- - célula(s)
- - - endócrinas, 311
- - - epitelial absortiva do, 304
- - circulação sanguínea, linfática e inervação do, 311
- - corte, 282
- - - transversal da parede do, mostrando duas camadas de músculo liso e a serosa, 312
- - diagramas ilustrando a estrutura do, 307
- - epitélio, 306
- - - de revestimento do, 303
- - lâmina própria à serosa, 311
- - membrana mucosa, 299
- - porção basal de duas glândulas do, 309
- - preparação histológica para demonstração da presença de lisozima em células de Paneth do, por meio de imuno-histoquímica, 308
- - regeneração do epitélio de revestimento do estômago e, 315
- - vasos e nervos, 311
- grosso, 314
- - camadas, 313
- - células epiteliais do, 314
- - corte de uma glândula do, mostrando suas células absortivas e caliciformes, 313
- - tumores malignos do, 316
Iodação dos radicais de tirosila da tireoglobulina, 410
Iodeto
- circulante, captação de, 410
- oxidação do, 410
Iodo, deficiência de, bócio por, 411
Íon(s), 12
- bicarbonato, 298
- sódio, 337
Íris, 453
- corte da, 458
Isodesmosina, 112
Isotiocianato de fluoresceína, 6
Isquemia cerebral, 127
Istmo, 295
Ito, células de, 324

J

Jejuno, 299
Junção(ões)
- de adesão, 70
- impermeáveis, 70
- intercelulares, 69
- mioneural, 196

K

Kerckring, válvulas de, 299
Klinefelter, síndrome de, 55
Krause, corpúsculos de, 366
Krebs, ciclo de, 13
Kupffer, células de, 98, 324
Kwashiorkor, 324

L

Labirinto
- membranoso, 467
- ósseo, 467, 469
Lactação, glândula mamária, 451
- durante a gravidez e a, 450
Lactoferrina, 230, 317
Lacunas de Howship, 138
Lamelas intersticiais, 143
Lâmina(s)
- basal(is), 207
- - e membranas basais, 68
- elástica
- - externa, 211
- - interna, 210
- espiral óssea, 469
- nuclear, 53
- reticular, 68
- supracoróidea, 453
Laminina, 68, 92, 115
Langerhans
- células de, 98, 359
- ilhotas de, 404
- - características das células e dos hormônios de, 408
- - etapas principais da síntese e secreção de insulina por uma célula B das, 407
Laringe, 343
Lectinas, 15
Leishman, misturas de, 225
Leite
- reflexo de ejeção do, 397
- secreção do, 395
Leptina, 126, 150
Leucemias, 250
Leucócitos, 102, 228, 257
Leucodistrofia metacromática, 42
Leydig, células de, 416
Lieberkühn, glândulas de, 299
Ligamento

- espiral, 470
- periodontal, 287, 291
Limbo, 454
- espiral, 470
Linfoblasto, 249
Linfócito(s), 228, 233
- B, 224
- - ativado, 256
- - da memória, 262
- - deficiência de, 275
- - inativo, 256
- intra-epitelial, 303
- maturação de, 249
- origem e atividades dos principais tipos de, 259
- recirculação dos, 275
- T, 224, 258
- - citotóxicos, 262
- - - produtores de perforinas, 256
- - da memória, 262
- - deficiência de, 275
- - e B, concentração aproximada de, nos órgãos linfáticos e no sangue, 258
- - *helper* ativado, 260
- tipos de, e suas funções, 262
Linfocitopoese, 238
Linfonodo(s), 272
- alterações morfológicas nos, relacionadas com a deficiência de linfócitos B, T ou ambos, 275
- circulação do sangue e da linfa no, 271
- corte de
- - mostrando a estrutura do córtex, com seus nódulos linfáticos e a estrutura da medula, onde podem ser vistos os cordões e os seios medulares, 271
- - região medular de um, corado pelo picro-sirius e fotografado com luz polarizada, 274
- fotomicrografia do córtex de um, estimulado pela injeção de um antígeno, 273
- histofisiologia, 275
- recirculação dos linfócitos, 275
- satélites, 255, 275
Língua, 286
Linha Z, 47, 187
Linhagem(ns)
- espermatogênica, 416
- permanentes de células, 10
Lipase
- lingual, 286
- lipoprotéica, 126
- sensível a hormônio, 126
Lipídios, 14
- deposição e mobilização dos, 126
Lipofuscina, 39, 47
- grânulo de pigmento de, 401
Lipólise, 210
Lipomas, 127
Lipoproteínas, 224
Lipossarcomas, 127
Líquido(s)
- bronco-alveolar, 355
- cefalorraquidiano, 171
- extracelular, 224
- folicular, 434
- sinovial, 150
- - das articulações, 123
Lisina hidroxilase, 108
Lisossomos, 23, 38, 229
Lisozima, 228, 302, 467
Littré, glândulas de, 389, 430
Lóbulo(s), 80
- hepáticos, 324
- pulmonar, circulação sanguínea e linfática num, 356
- testicular, 415

M

Macrocirculação, 206
Macrócitos, 225
Macrófagos, 96, 259, 262
- alveolares, 351, 356
- ativados, 98
- e o sistema fagocitário mononuclear, 96
Macromoléculas, 207, 310
Máculas, estrutura histológica das, 468
Malha microtrabecular, 51
Mallory, tricrômico de, 3, 110, 392, 397
Malpighi, corpúsculo de, 371
MALT, 254, 281
Mama feminina, mostrando glândulas mamárias inativas e ativas, 450
Mamilo, 450
Masson, corantes de, 3
Mastócito(s), 99, 257
- da mucosa, 100
Matriz
- capsular, 132
- citoplasmática, 23
- de cartilagem hialina, 106
- extracelular, 241
- nuclear, 52, 58
- óssea, 136, 138
Maturação
- dos eritrócitos, 242
- dos granulócitos, 247
- dos linfócitos, 249
- dos monócitos, 249
Meato auditivo externo, 466
Mecanismo da contração, 193
Mediadores químicos da inflamação, 102
Medula
- adrenal, 403
- - célula da, papel de diferentes organelas na síntese dos componentes de seus grânulos de secreção, 404
- do pêlo, 366
- espinhal, 166, 181
- óssea, 240
- - amarela, 141, 241
- - fonte de células-tronco para outros tecidos, 242
- - hematógena, 141
- - vermelha, 241
Megacarioblastos, 250
Megacariócito, 250
Megacariocitopoese, 238
Megacólon congênito, 285
Meibomius, glândulas de, 466
Meissner
- corpúsculo de, 366, 449
- plexo de, 284, 314
Melanina, 157, 360, 362, 364
- grânulos de, 362, 457
- síntese de, 464
Melanócito(s), 359, 362
- desenho de um, 362
- - ilustrando o processo de melanogênese, 363
- elétron-micrografia de, 363
Melanossomos, 362, 464
Membrana
- celular, 185
- de Bowman, 454
- de Bruch, 456
- de Descemet, 454
- de Shrapnell, 467
- hialina, 356
- mucosa do intestino delgado, 299
- plasmática, 23
- - dos basófilos, 232
- - endocitose mediada por receptores, 27
- - fagocitose, 28
- - pinocitose da fase fluida, 27
- sinovial, 152
- tectória, 470
- timpânica, 466, 467
- vestibular, 469
- vítrea, 367
Memória
- imunitária, células B da, 260
- linfócito da, 262
- - B, 262
- - T, 262
Menarca, 432
Meninges, 92, 169
- barreira hematoencefálica, 171
Menopausa, 432
Mensageiros químicos, 83
Menstruação, corpo lúteo de, 440
Merkel, células de, 359, 364
Meromiosina, 192
Mesencéfalo, 181
Mesênquima, 133, 143
Mesentério, 284
Mesoderma, 92
Mesotélio, 84, 284
Metacromasia, 99
Metáfase, 59, 60
Meta-hemoglobina, 226
Metamielócito, 247
Metaplasia, 83
- mielóide, 279
Metarteríolas, 209
Método(s) (v.t. Técnica)
- de coloração, 274, 365
- - de Weigert, 365
- - pelo picro-sirius, 274
- de Del Rio Hortega, 165, 413
- de estudo da histologia, 1-22
- - cultura de células e tecidos, 10
- - detecção de moléculas em cortes histológicos por meio de interações moleculares de alta afinidade, 14
- - - hibridização, 18
- - - imunocitoquímica, 15
- - fracionamento celular, 10
- - histoquímica e citoquímica, 12
- - - ácidos nucléicos, 12
- - - íons, 12
- - - lipídios, 14
- - - polissacarídeos e oligossacarídeos, 13
- - - proteínas, 12
- - microscopia, 3
- - - confocal, 5
- - - de contraste de fase e de contraste diferencial de interferência, 4
- - - de fluorescência, 6
- - - de luz, 3, 4
- - - de polarização, 5
- - - eletrônica, 6
- - - eletrônica de transmissão, 6
- - - eletrônica de varredura, 8
- - preparação de tecidos para exame microscópico, 1
- - - coloração, 3
- - - fixação, 2
- - - inclusão, 2
- - problemas na interpretação de cortes, 21
- - - distorções e artefatos causados pelo processamento dos tecidos, 21
- - - duas dimensões e três dimensões, 22
- - - totalidade do tecido, 22
- - radioautografia em secções de tecidos, 8
- de impregnação metálica de Golgi, 164
Microcinematografia, 246
Microcirculação, 206
Micróglia, 166
Micrografia eletrônica
- ácino misto de glândula submandibular humana, 319

- ápice de duas células acinares pancreáticas, 323
- barreira de filtração de um corpúsculo renal, 377
- capilar contínuo, 208
- célula(s), 49, 61, 202, 322, 393, 425
- - acinar de pâncreas de rato, 322
- - de músculo cardíaco atrial, 202
- - em apoptose, 65
- - em metáfase, 61
- - epiteliais da pele, 49
- - intersticial do testículo, 425
- - mesangial e a matriz mesangial que envolve a célula, 378
- - produtora de calcitonina, 410
- - somatotrófica da *pars distalis* de um gato, 393
- - viscerais da cápsula de Bowman, 376
- dois corpos celulares de podócitos, 376
- envoltórios nucleares, 55
- eosinófilo, 231
- eritrócito, 226
- - normais, 225
- fibras, 111
- - mielínicas, 175
- - reticulares e fibras elásticas, 111
- fibrilas colágenas, 105
- fígado, 332
- granulócito basófilo de coelho, 233
- hepatócito, 332
- linfócito, 234
- macrófago, 97
- matriz de cartilagem hialina, 106
- monócito, 235
- músculo, 194
- - cardíaco, 202
- - esquelético de macaco, 194
- nervo, 177
- - com fibras mielínicas e amielínicas, 174
- neutrófilo humano, 230
- obtida por criofratura, 354
- parede de um túbulo coletor renal, 385
- parte de um glomérulo renal, 374
- parte delgada da alça de Henle, constituída por células epiteliais pavimentosas, 382
- plaquetas humanas, 236
- pneumócito fazendo saliência no lúmen alveolar, 355
- ramificação dos canalículos biliares no fígado, 330
- revestimento endotelial de um capilar sinusóide no fígado de rato, com fenestras agrupadas em sua parede, 327
- septo interalveolar, 352
- sinapse, 161
- tecido ósseo, 136
- tendão, 123
- um núcleo, 54
- vesícula biliar de preá, 337
Microscopia
- confocal, 5
- de contraste de fase e de contraste diferencial de interferência, 4
- de fluorescência, 6
- de luz, 3
- - resolução, 4
- de Nomarski, 5
- de polarização, 3, 5
- de varredura, polpa vermelha do baço, 280
- eletrônica, 6
- - de transmissão, 6
- - de varredura, 8
- - espermatozóides na cavidade uterina de um roedor, 422
- - superfície da mucosa respiratória do rato, 342
Microscópio
- de fluorescência, 6
- de luz, 1, 5, 110
- eletrônico, 233
- óptico, 1, 157
Micróticos, 225
Micrótomos, 1, 2
Microtúbulos, 43, 157
Microvilo(s), 70, 72, 297
- estrutura de um, 305
Mielencéfalo, 181
Mielina, 155, 172
- bainhas de, 290
Mielócito neutrófilo, 247
Mieloperoxidase, 228
Mineralocorticóides, 400
Mioblastos, 185
Miocárdio, 219
Miofibrilas, 185, 187, 219
Miofibroblastos, 94
Miométrio, 443
Miosina, 45, 187, 192
- II, 204
- cadeias leves da, 190
Misturas
- de Leishman, 225
- de Romanowsky, 247
- de Wright, 225
Mitocôndrias, 32, 157, 297
Mitose, 59, 307
Mixedema, 412
Modíolo, 469
Molécula(s)
- CD4, 261
- CD8, 261
- de actina G, 190
- de anticorpo, representação esquemática de uma, 258
- de ATP, 184
- de procolágeno, 108
- de proteoglicana, 113
- hidrofílicas, 30
- hidrofóbicas, 30
- MHC, 263
- MHC-I, 256
- não-hormonais, 394
- protéicas, 25
- - TCR, 258
Monocinas, 263
Monocitopoese, 238
Monócitos, 96, 227, 262, 234
Morgagni, colunas de, 315
Mórula, 446
Motilidade intestinal, 299
Motilina, 299
Movimentos respiratórios, 357
Mucinas, 318
Muco, células secretoras de, 84
Mucopolissacarídeos ácidos, 113
Mucosa(s)
- do colo, 295
- estomacal, 292
- intestinal, região do intestino onde um nódulo linfóide está recoberto pela, 309
- olfatória, 154, 156
- respiratória do rato, superfície da, 342
- tecido linfático associado às, 280
- vaginal, 449
Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (v. MALT)
Müller, células de, 461, 464
Musculatura lisa do útero, contração da, 396
Músculo(s)
- cardíaco, 199, 209
- - estriado, 184
- ciliar, 457
- dilatador da pupila, 459
- eretores dos pêlos, 368
- esquelético, 185
- - estriado, 184, 293
- - fusos musculares e corpúsculos tendíneos de Golgi, 197
- - inervação, 196
- - mecanismo da contração, 193
- - organização do, 185
- - - das fibras musculares esqueléticas, 187
- - outros componentes do sarcolema, 198
- - retículo sarcoplasmático e sistema de túbulos transversais, 192
- - sistema de produção de energia, 198
- estriado, 177
- - cardíaco, 184
- - esquelético, 184, 293
- liso, 184, 202
Myasthenia gravis, 197
Mycoplasma, 10

N

Nanismo hipofisário, 150, 398
Nasofaringe, 343
Natriurese, 202
Necrose, 65, 214
- tumoral, fator de, 264
Néfrons
- corticais, 375
- justamedular, 372, 375
Nervo(s), 176
- acústico, 176
- - gânglio do, 176
- mistos, 176
- motores, 176
- óptico, 454
- - papila do, 454, 463
- pélvico, 181
- vasomotores, 211
Neurofibrilas, 157
Neurofilamentos, 157
Neuroglia, 155
Neuro-hipófise, 390, 396
- ações dos hormônios da, 397
- células da, 397
- desenvolvimento embrionário da, 391
- hormônios da, 396
Neuroma de amputação, 182
Neuromoduladores, 160
Neurônio(s), 155, 313
- da medula, 167
- da retina, camadas de, 461
- excitador, 162
- motores, 156, 162
- multipolares, 156
- pseudo-unipolares, 179
- secretores, 396
- sensoriais, 156
Neurotransmissores, 160
Neurotrofinas, 182
Neutrofilia, 249
Neutrófilo(s), 228
- cinética da produção de, 247
- com núcleo em bastonete, 228
Neutrofilopoese, 245
Neutropenia, 249
Nissl, corpúsculos de, 157, 396
Nodo
- atrioventricular, 219
- de Ranvier, 155
- sinoatrial, 219
Nódulo(s)
- de Ranvier, 165, 173
- linfático(s), 124, 254, 271
- - de uma placa de Peyer com diversos macrófagos com bactérias fagocitadas, 282
Nomarski, microscopia de, 5
Noradrenalina, 126, 127
Norepinefrina, 403
- síntese de, e sua conversão para epinefrina, 404
Núcleo(s)
- celular, 52-66

- - apoptose, 63
- - ciclo celular, 62
- - cromatina, 53
- - endotelial, 352
- - envoltório nuclear, 53
- - matriz nuclear, 58
- - nucléolos, 57
- de odontoblasto, 289
- picnótico, 65
- supra-ópticos, células neurossecretoras dos, e paraventricular, 395
Nucléolos, 52, 57
Nucleoplasma, 52, 59
Nucleossomo, 55
Nucleotídeos de guanina, 30

O

Obesidade, 127
- hiperplásica, 127
- hipertrófica, 127
Octâmero, 55
Oddi, esfíncter de, 334
Odontoblastos, 288
- núcleo de, 289
Olfação, quimiorreceptores da, 343
Olho, estruturas do, 454, 466
- acessórias, 466
- - conjuntiva, 466
- - glândulas lacrimais, 466
- - pálpebras, 466
- internas, 454
Oligodendrócitos, 163, 173
Oligossacarídeos, 13
Órbita, 453
Orelha, pavilhão da, 467
Organelas, 23
Órgão(s)
- associados ao trato digestivo, 317-338
- - fígado, 324
- - - hepatócito, 328
- - - lóbulo hepático, 324
- - - regeneração hepática, 334
- - - suprimento sanguíneo, 327
- - glândulas salivares, 317-321
- - - parótida, 320
- - - sublingual, 321
- - - submandibular, 320
- - pâncreas, 321
- - trato biliar, 334
- - vesícula biliar, 336
- dos sistema reprodutor feminino, 432
- espiral de Corti, 468
- linfáticos centrais, 254
- vestíbulo-coclear, aparelho auditivo ou, 467-471
- - cóclea ou caracol, 469
- - órgão de Corti, 469
- - ouvido, 467
- - - externo, 467
- - - interno, 467
- - - médio, 467
Órgãos linfáticos, 254-283
- e vasos, distribuição corporal dos, 255
- periféricos, 254
- sistema imunitário e, 254-283
- - anticorpos, 255
- - baço, 276
- - - circulação sanguínea, 276
- - - histofisiologia, 279
- - - polpa branca, 278
- - - polpa vermelha, 279
- - células, 261
- - - apresentadoras de antígenos, 261
- - - dendríticas, 261
- - complexos de histocompatibilidade, 261
- - imunógenos e antígenos, 255
- - linfócitos B e T, 258
- - linfonodos, 270
- - - histofisiologia, 275
- - - recirculação dos linfócitos, 275
- - tecido linfático associado às mucosas, 280
- - timo, 265
- - - histofisiologia, 266
- - - vascularização e barreira hematotímica, 265
- - tipos básicos de resposta imunitária, 254
- - tonsilas, 283
- - transplante, 262
- - - citocinas na resposta imunitária, 262
- - - sistema do complemento, 264
Orofaringe, 343
Osmolaridade do interstício renal, 377
Ossificação
- endocondral, 143
- intramembranosa, 143
Osso(s)
- alveolar, corte mostrando a inserção do dente no, via ligamento periodontal, 291
- cortical, 140
- crescimento e remodelação dos, 148
- esfenóide, 390
- mandibular, corte sagital de um dente incisivo posicionado no, 287
- tumores dos, 150
Osteíte fibrosa cística, 413
Osteoblastos, 137
Osteócitos, 136
Osteoclastos, 98, 136, 138
- fator estimulador dos, 149
Osteogenesis imperfecta, 108
Osteóide, 137
Osteomalacia, 149
Ósteons, 142
Osteopetrose, 149
Osteossarcomas, 150
Otólitos, 468
Ouvido, 466
- externo, 467
- interno, 467
- - crista ampular do, 469
- médio, 467
- trajeto das vibrações sonoras pelo, 466
Ovário(s), 432-442
- atresia folicular, 436
- células intersticiais, 441
- corpo lúteo, 439
- crescimento folicular, 434
- desenvolvimento inicial do, 433
- de uma mulher em idade reprodutiva e seus principais componentes, 433
- folículos ovarianos, 433
- mostrando um ovócito envolvido por células foliculares, 437
- ovulação, 439
- região cortical do, 435
Ovócito(s), 446
- fertilizado, 432
- primários, 433
Ovogônias, 433
Ovos de *Schistosoma*, fígado com cirrose causada pela ação inflamatória de, 335
Ovulação, 439
Oxidação
- de ácidos graxos, enzimas-chave da, 329
- do iodeto, 410
Oxi-hemoglobina, 226
Oxitocina, 396, 451

P

Pacini, corpúsculos de, 449
Pálpebra(s), 453, 466
- estrutura da, 464
Pâncreas, 321
- célula acinar de, 405
- - de rato, 322
- corte do, mostrando uma ilhota de Langerhans cercada de células acinosas do pâncreas, 405
- exócrino e seus componentes, 322
Pancreatite hemorrágica aguda, 323
Pancreozimina, 323
Paneth, células de, 19, 302, 308
- micrografia eletrônica de uma, 308
- preparação histológica para demonstração da presença de lisozima em, por meio de imuno-histoquímica, 308
Panículo adiposo, 125, 359
Papila(s), 80
- dérmicas, 359
- do nervo óptico, 454, 463
- linguais, 286
Parafina, 2
Pararrosanilina, 121
Parasitas, proteínas derivadas dos, 263
Paratireóides, 412
- ações do paratormônio e sua interação com a calcitonina, 413
- células da, 412
Paratormônio, 138, 148
- ações do, e sua interação com a calcitonina, 413
Parênquima, 67
Pars
- *distalis*, 392
- - células secretoras da, da hipófise, 394
- - controle funcional da, 394
- *intermedia*, 396
- *nervosa*, corte da, 397
- *tuberalis*, 396
Paxilina, 117
Pé(s), 163, 359
- corte de pele espessa da planta do, 359
- vasculares, 163
Pele, 359-370
- camada espinhosa de, espessa, 362
- cor da, 362
- corte de, 359
- - do abdome, 360
- - espessa da planta do pé, 359
- do abdome corada para fibras do sistema elástico, 365
- doença da, 361
- e anexos, 359-370
- - derme, 364
- - epiderme, 359
- - - células de Langerhans, 364
- - - células de Merkel, 364
- - - melanócitos, 362
- - glândulas, 368
- - - sebáceas, 368
- - - sudoríparas, 369
- - hipoderme, 366
- - pêlos, 366
- - unhas, 368
- - vasos e receptores sensoriais, 366
- em corte histológico grosso corado para mostrar as fibras do sistema elástico, 365
- plexos venosos na, 366
- tipos de terminações sensoriais encontrados na, 366
Pêlo(s), 366
- bulbo do, 367
- células externas de, 470
- córtex do, 366
- cutícula do, 366
- eixo do, 366
- medula do, 366
- músculos eretores dos, 368
- raiz do, 366
Pélvis renal, 371
Pênis, 430

- corpos cavernosos do, 415, 430
- corte transversal de, 431
- glande do, 415
Pepsina, 292
Peptidase do sinal, 36
Peptídeo atrial natriurético, 202
Peptídios de registro, 108
Pequenos lábios, 449
Perforinas, 260
- linfócitos T citotóxicos produtores de, 256
Pericárdio, 157, 219
Pericitos, 207
Pericôndrio, 132
Perimísio, 185
Perineuro, 176
Periodonto, 290
Periósteo, 136, 140
Peritônio, 284
- parietal, 284
- visceral, 284
Perls, reação de, 14
Permeabilidade vascular, 102
Peroxidase, 13
- eosinofílica, 228
Peróxido de hidrogênio, 230
Peroxissomos, 23, 43
Peyer, placas de, 281, 302
Pia-máter, 169, 413, 454
Picro-sirius, método de coloração pelo, 178, 274, 418
Pigmento(s)
- biliares, 329
- de lipofuscina, grânulo de, 401
- rodopsina, 462
Piloro, 299
Pineal, 413
- inervação, 413
- papel da, no controle de ciclos biológicos, 413
Pinealócitos, 413
Pinocitose, 203, 208
- da fase fluida, 27
- vesículas de, 27
Pirâmide renal, 387
Pituícito, 397
Pituitária, 390
Placa(s)
- de ancoragem, 71
- de Petri, 10
- de Peyer, 281, 302
- motora, 193
- palpebral, 466
Placenta, 337
- prévia, 448
Plaquetas, 223, 236
- origem das, 250
- - megacarioblastos, 250
- - megacariócito, 250
Plasma, composição do, 224
Plasmalema, 23, 201
Plasmina, 237
Plasminogênio, 237
Plasmócitos, 35, 101, 254, 260
Plasticidade neuronal, 182
Pleura, 357
Plexo
- arterial subcapsular, 399
- capilar, 391
- - primário, 391
- - secundário, 391
- coróides e líquido cefalorraquidiano, 171
- de Auerbach, 284, 314
- de Meissner, 284, 314
- nervoso, 311
- - mioentérico, 284, 311, 314
- - submucoso, 284, 311, 314
- pampiniforme, 424
- venosos na pele, 366
Plicae circularis, 299
Pneumócito, 351
- fazendo saliência no lúmen alveolar, 355
- tipo I, 351
- tipo II, 351
- - secreção de surfatante por um, 354
Podócitos, 372
- corpos celulares de, 376
- prolongamentos de, 378
Poeira, células de, 356
Policitemia, 225
Polipeptídio
- inibidor gástrico, 299
- intestinal vasoativo, 299
- pancreático, 408
Polirribossomos, 34, 242
Polissacarídeos, 13
Pólo urinário, 371
Polpa dental, 290
- fibroblastos são abundantes, 289
Poro(s)
- alveolares, 356
- gustativo, 287
Potencial(is)
- de ação, 159
- de membrana, 159
Prata, sais de, 413
Pré-carboxipeptidases, 323
Pré-dentina, 288
Pregas
- da membrana, 70
- vestibulares, 343
Preprocolágeno, 107
Pressão
- coloidosmótica, 119
- hidrostática, 119
- osmótica do sangue, 224
- sanguínea, 215
Processo ciliar, corte de, 457
Procolágeno peptidases, 108
Pró-cromogranina, 404
Proelastina, 112
Pró-encefalina, 404
Proeritroblasto, 242
Prófase, 59
Progesterona, 441, 447
- secreção de, 395
Pró-insulina, 407
Prolactina, 394
- hormônio inibidor de, 396
Prolina hidroxilase, 108
Prolinfócito, 249
Promielócito, 247
- basófilo, 243
Promonócito, 249
Próstata, 415, 428
- e a distribuição de suas glândulas em três zonas, 429
- corte da região central da, 429
- glândulas túbulo-alveolares da, envolvidas por tecido conjuntivo e músculo liso, 430
Proteassomos, 42
Proteína(s), 12
- A, 15
- associadas aos microtúbulos, 44
- básica principal, 228
- conjugada com ferro, 225
- derivadas dos parasitas, 263
- desmina, 19
- dos neurofilamentos, 47
- fibrilar, 163
- - ácida glial, 21, 47
- fusogênicas, 29
- G, 30
- integrais, 26
- J, 258
- motoras, 45
- periféricas, 26
- plasmáticas, 224
- transmembrana, 26
Proteinases, 323
Proteinúria, 373
Proteoglicanas, 68, 110, 131
Protozoários, 263
Protrombina, 333
Pseudo-hipoparatireoidismo, 30
Pseudópodos, 28
Psoríase, 361
Puberdade, 268
- estrutura das glândulas mamárias durante a, e no adulto, 449
Pulmão(ões)
- câncer de, 357
- corte de um, 281, 348
- - espesso, 349
- - fixado por injeção intra-alveolar de fixador, 353
- - vista panorâmica de um, 350
- raiz do, 344
- tumores dos, 357
- vasos dos, 356
Punção venosa, 223
Pupila, 458
- esfíncter da, 459
- músculo dilatador da, 459
Purkinje, 156, 219
- célula de, 156
- fibras de, 219

Q

Quelóides, 108
Queratam sulfatado, 114
Queratina, 47, 265, 360
Queratinócitos, 264, 359
- elétron-micrografia de, 363
Quilomícrons, 126, 324
Quimiorreceptores, 314
- da olfação, 343
Quimiotaxia, 102, 228
Quimiotaxinas, 263
Quimiotripsinogênio, 323
Quimo, 292

R

Radiação ultravioleta, 359
Radioautografia em secções de tecidos, 8
Raios medulares, 371
Raiz
- da unha, 368
- do pêlo, 366
- do pulmão, 344
Ranvier, nodo de, 155, 173
Raquitismo, 149
Rathke, bolsa de, 390
Rato, 322
- célula acinar de pâncreas de, 322
- superfície da mucosa respiratória do, 342
Reação
- acrossômica, processo de, 422
- de Perls, 14
Recém-nascido, síndrome do desconforto respiratório do, 356
Receptores sensoriais, 340
- da pele, 366
Rede testicular, 415
Reflexo de ejeção do leite, 397
Regeneração
- do músculo esquelético, 205
- hepática, 334
Renina, 371, 386
- células justaglomerulares secretoras de, 379
Renina-angiotensina-aldosterona, 386

Resposta imunitária, 254
- celular, principais participantes da, 257
- citocinas na, 262
- comparação entre a, de base humoral e a de base celular, 256
- tipos básicos de, 254
Retículo
- endoplasmático, 23, 34, 157, 248, 305, 404
- - agranuloso, 401
- - granular, 404, 410
- - liso, 36, 305, 330
- - rugoso, 35, 157, 248, 305, 322
- - - extenso, 300
- sarcoplasmático, 36, 189, 192
Reticulócitos, 242
Retina, 460
- camadas de neurônios da, 461
- célula pigmentar da, 464
- corte da, 462
- - e seus componentes, 460
- descolamento da, 460
- elétron-micrografia de células fotossensitivas da, 46
- estrutura da, 466
- interface das camadas fotossensitiva e pigmentar da, 463
- ponto cego da, 463
- veias da, 454
Retração de coágulo, 237
Retrovírus HIV, 260
Revestimento
- endotelial de um capilar sinusóide no fígado de rato, com fenestras agrupadas em sua parede, 327
- epitelial, 284
Ribonucleoproteínas, 246
Ribossomos, 34
Rim(ns), 371
- alça de Henle, 375
- aparelho justaglomerular, 384
- camada cortical do, 384
- células mesangiais, 373
- circulação sanguínea, 387
- corpúsculos renais e filtração do sangue, 371
- corte do, representando a topografia geral do órgão, 372
- cortical do, 383
- - fotomicrografia da, mostrando partes de um corpúsculo renal, a mácula densa e túbulos contorcidos proximais e distais, 377
- - mostrando um túbulo contorcido distal com uma mácula densa, formada por células epiteliais, 383
- interstício renal, 387
- medular do, com vários ductos coletores constituídos por células cubóides apoiadas em membrana basal, 384
- região do, consistindo principalmente em túbulos contorcidos distais e partes delgadas da alça de Henle, 383
- túbulo(s) renal(is), 374
- - coletores, 396
- - contorcido, 374
- - - distal, 380
- - - proximal, 374
- - e ductos coletores, 382
- vista panorâmica da cortical do, 379
RNA, citoplasma rico em, 463
Roedor, espermatozóides na cavidade uterina de um, 422
Romanowsky, misturas tipo, 247
Rotor, síndrome de, 335
Ruffini, corpúsculos de, 366

S

Saco
- endolinfático, 466
- vitelino, 447
Sáculo, 468
Sal(is)
- de cálcio, 413
- de prata, 413
Sangue, 223
- células do, 223-237
- - basófilos, 232
- - coloração das, 224
- - composição do plasma, 224
- - eosinófilos, 230
- - eritrócitos, 225
- - leucócitos, 228
- - linfócitos, 233
- - monócitos, 234
- - neutrófilos, 228
- - plaquetas, 236
- corpúsculos renais e filtração do, 371
Sarcolema, 185, 195
- componentes do, 198
Sarcoma, 91
Sarcômeros, 187, 189, 196
Schiff, ácido periódico de, 293
Schistosoma, 232, 335
- *mansoni*, 232
- ovos de, fígado com cirrose causada pela ação inflamatória de, 335
Schlemm, canal de, 456
Schmidt-Lantermann, incisuras de, 176
Schwann, células de, 68, 163, 172, 179
Secreção(ões)
- de andrógenos, 395
- de bilirrubina, 335
- de enzimas pancreáticas, 299
- de estrógenos, 395
- de insulina, etapas principais da síntese e, por uma célula B das ilhotas de Langerhans, 407
- de progesterona, 395
- de surfatante por um pneumócito tipo II, 354
- do leite, 395
- dos ácidos biliares, mecanismo de, 333
- gástrica ácida, 299
- pancreática rica em bicarbonato e em água, 299
Secretina, 299, 323
Seio(s)
- carotídeo, 215
- galactóforos, 449
- medulares, 270
- paranasais, 343
- subcapsulares, 270
Sella turcica, 390
Sensibilidade olfativa, 343
Septo
- interalveolar, 351
- - parte de um, mostrando a barreira entre o sangue e o ar inspirado, 352
- membranoso, 219
Serotonina, 237, 299
Sertoli, células de, 416, 423
- funções das, 424
Sharpey, fibras de, 140, 291
Shrapnell, membrana de, 467
Sinapse(s), 30, 158
- elétricas, 161
- químicas, 161
Sincondroses, 150
Sindecam, 115
Sindesmoses, 150
Síndrome(s)
- da imunodeficiência adquirida (v. AIDS)
- de Conn, 404
- de Crigler-Najjar, 335
- de Cushing, 404
- de Dubin Johnson, 335
- de Gilbert, 335
- de Klinefelter, 55
- de Rotor, 335
- do cílio imóvel, 441
- do desconforto respiratório, 352
- - do adulto, 352
- - do recém-nascido, 356
- dos cílios imóveis, 45, 339, 422
Sinostoses, 150
Síntese de colágeno, 104
Sinusóides hepáticos, 324
Sirius red, 110
Sistema(s)
- arterial, 327
- audiorreceptor, 467-471
- canalicular, 236
- circulatório, 206-222
- - alterações degenerativas arteriais, 214
- - anastomoses arteriovenosas, 215
- - artérias médias, 212
- - arteríolas, 212
- - coração, 218
- - corpos carotídeos, 214
- - grandes artérias elásticas, 212
- - inervação, 211
- - seio carotídeo, 215
- - *vasa vasorum*, 211
- - vascular linfático, 219
- - vasos sanguíneos com diâmetro acima de um certo tamanho, 210
- - - túnica adventícia, 211
- - - túnica íntima, 210
- - - túnica média, 211
- - veias, 218
- - vênulas pós-capilares e capilares, 218
- de Havers, 139, 142
- de produção de energia, 198
- de túbulos transversais, 192, 193
- do complemento, 264, 266
- elástico, 112
- fagocitário mononuclear, 96
- fotorreceptor, 453-467
- - estruturas acessórias do olho, 466
- - - conjuntiva, 466
- - - glândulas lacrimais, 466
- - - pálpebras, 466
- - globo ocular, 453
- - - camada externa ou túnica fibrosa, 453
- - - camada média ou túnica vascular, 456
- - - corpo vítreo, 459
- - - cristalino, 459
- - - histofisiologia, 464
- - - limbo, 454
- - - retina, 460
- hipotálamo-hipofisário com sua vascularização e locais de produção, armazenamento e liberação de hormônios, 391
- hipotálamo-hipofisário, 391
- histiocitário, 236
- imunitário e órgãos linfáticos, 254-283
- - anticorpos, 255
- - baço, 276
- - - circulação sanguínea, 276
- - - histofisiologia, 279
- - - polpa branca, 278
- - - polpa vermelha, 279
- - células
- - - apresentadoras de antígenos, 261
- - - dendríticas, 261
- - complexos de histocompatibilidade, 261
- - imunógenos e antígenos, 255
- - linfócitos B e T, 258
- - linfonodos, 270
- - - histofisiologia, 275
- - - recirculação dos linfócitos, 275
- - tecido linfático associado às mucosas, 280
- - timo, 265
- - - histofisiologia, 266

- - - vascularização e barreira hematotímica, 265
- - tipos básicos de resposta imunitária, 254
- - tonsilas, 283
- - transplante de órgãos, 262
- - - citocinas na resposta imunitária, 262
- - - sistema do complemento, 264
- mononuclear fagocitário, 236
- - bilirrubina formada em outras partes do, 335
- nervoso, 154
- - autônomo, 180, 314
- - - distribuição, 180
- - - gânglios do, 176, 180
- - central, 154
- - periférico, 154, 172
- neuroendócrino difuso, 87, 311
- porta, 327, 391
- - hipofisário, 391
- - venoso, 327
- reprodutor feminino (v.t. Aparelho reprodutor feminino)
- - órgãos internos do, 432
- T, 193
- transportador de elétrons, 32
- vascular linfático, 206, 219
Sístole, 212
Sódio, bomba de, 83
Soluções hipertônicas, 225
Somatomamotropina coriônica humana, 447
Somatomedinas, 150
Somatostatina, 299
Somatotropina, 394
- hormônio liberador da, 396
Sonda, 18
Soro sanguíneo, 223
Southern blotting, técnica, 21
SRP, 36
Substância(s)
- cimentante, 142
- cinzenta, 155, 166
- gelatinosa colóide, 408
- P, 162, 299
Suco pancreático alcalino, 324
Sudan IV, corante, 14
Sulco gengival, 292
Sulfato de glicosaminoglicanas, 152
Sulfeto de chumbo, 13
Supra-renais, 398
Surfatante, 352
- lipoprotéico, 352
- secreção de, por um pneumócito tipo II, 354

T

Talina, 117
Tampão plaquetário, 237
Taxol, 44
Tecas foliculares, 436
Tecido(s)
- adiposo, 125-129
- - multilocular, 127
- - - histogênese, 129
- - unilocular, 125
- - - deposição e mobilização dos lipídios, 126
- - - histogênese, 127
- cartilaginoso, 130-135
- - cartilagem elástica, 134
- - cartilagem fibrosa, 134
- - cartilagem hialina, 131
- - - condrócitos, 133
- - - crescimento, 134
- - - histogênese, 133
- - - matriz, 131
- - - pericôndrio, 132
- - discos intervertebrais, 135
- celular subcutâneo, 359
- conjuntivo, 92-124
- - células do, 92
- - - adiposas, 102
- - - fibroblastos, 92
- - - leucócitos, 102
- - - macrófagos e o sistema fagocitário mononuclear, 96
- - - mastócitos, 99
- - - plasmócitos, 101
- - denso, 272
- - fibras, 103
- - - biossíntese do colágeno tipo I, 107
- - - colágeno de ancoragem, 104
- - - colágeno que forma rede, 103
- - - colágeno tipo I, 108
- - - colágenos associados a fibrilas, 103
- - - colágenos que formam longas fibrilas, 103
- - - reticulares, 110
- - - sistema elástico, 112
- - frouxo, 121
- - rico em fibras elásticas, 344
- - tipos de, 120
- intersticial, 425
- linfático associado às mucosas, 280
- MALT, 281
- muscular, 184-205
- - músculo cardíaco, 199
- - músculo esquelético, 185
- - - fusos musculares e corpúsculos tendíneos de Golgi, 197
- - - inervação, 196
- - - mecanismo da contração, 193
- - - organização das fibras musculares esqueléticas, 187
- - - organização do, 185
- - - outros componentes do sarcolema, 198
- - - retículo sarcoplasmático e sistema de túbulos transversais, 192
- - - sistema de produção de energia, 198
- - músculo liso, 202
- - regeneração do, 205
- nervoso, 154-183
- - axônios, 158
- - células da glia e a atividade neuronal, 163
- - - astrócitos, 163
- - - células de Schwann, 163
- - - células ependimárias, 166
- - - microglia, 166
- - - oligodendrócitos, 163
- - comunicação sináptica, 160
- - - seqüência das etapas durante a transmissão nas sinapses químicas, 162
- - corpo celular, 157
- - dendritos, 157
- - fibras nervosas, 172
- - - amielínicas, 173
- - - mielínicas, 172
- - gânglios, 176
- - - do sistema nervoso autônomo, 180
- - - sensoriais, 176
- - meninges, 169
- - - barreira hematoencefálica, 171
- - nervos, 176
- - neurônios, 155
- - plexos coróides e líquido cefalorraquidiano, 171
- - potenciais de membrana, 159
- - sistema nervoso autônomo, 180
- - - distribuição, 180
- - sistema nervoso periférico, 172
- ósseo, 136-153
- - articulações, 150
- - células do, 136
- - - osteoblastos, 137
- - - osteócitos, 136
- - - osteoclastos, 138
- - crescimento e remodelação dos ossos, 148
- - histogênese, 143
- - - ossificação endocondral, 143
- - - ossificação intramembranosa, 143
- - matriz óssea, 138
- - papel metabólico do, 148
- - periósteo e endósteo, 140
- - tipos de, 140
- - - primário, 141
- - - secundário, 142
Tecido epitelial, 67-91
- - biologia dos, 80
- - - células mioepiteliais, 91
- - - células que transportam íons, 83
- - - células que transportam por pinocitose, 84
- - - células secretoras de esteróides, 91
- - - células secretoras de muco, 84
- - - células serosas, 84
- - - controle da atividade glandular, 83
- - - inervação, 81
- - - polaridade, 80
- - - renovação das células epiteliais, 83
- - - sistema neuroendócrino difuso, 87
- - especializações da superfície livre das células epiteliais, 72
- - - cílios e flagelos, 73
- - - estereocílios, 73
- - - microvilos, 72
- - formas e características das células epiteliais, 67
- - - junções intercelulares, 69
- - - lâminas basais e membranas basais, 68
- - tipos de epitélios, 73
- - - de revestimento, 73
- - - glandulares, 77
Técnica(s) (v.t. Método)
- de coloração por hematoxilina crômica de Gomori, 396
- de criofratura, 161
- de imunocitoquímica, 16, 261
- - direta, 16
- - indireta, 16
- *Southern blotting*, 21
Telodendro, 159
Telófase, 59
Tendão, micrografia eletrônica de, 123
Tênias do colo, 315
Tenon
- cápsula de, 453
- espaço de, 453
Teoria quimiosmótica, 33
Terminação(ões)
- nervosa(s), 172
- - colinérgica, 407
- - simpáticas, 218
- sensoriais, diversos tipos de, encontrados na pele, 366
Terminal
- pós-sináptico, 160
- pré-sináptico, 160
Termogenina, 129
Testículo(s), 415-427
- células do, 423
- - de Sertoli, 423
- - intersticial, 425
- controle hipofisário do, 425
- corte de, evidenciando túbulos seminíferos e tecido conjuntivo frouxo, 416
- ductos intratesticulares, 426
- espermatogênese, 416
- - fatores que influenciam a, 424
- espermiogênese, 421
- lóbulo do, 416
- mediastino do, 415
- natureza clonal das células germinativas, 423
- tecido intersticial, 425
- túbulos seminíferos, 416
Testosterona, 150, 426
Tetraciclina, 138
Tetróxido de ósmio, 2

Timo, 267
- corte do, de uma pessoa idosa, 270
- desenho da cortical do, 268
- histofisiologia, 266
- vascularização e barreira hematotímica, 265
- zona cortical do, 269
Timopoetina, 269
Timosina alfa, 269
Tímpano, membrana do, 467
Timulina, 269
Tireoglobulina, 410
- iodação dos radicais de tirosila da, 410
- processos de síntese e iodinação de, e sua absorção e digestão, 411
- síntese de, 410
Tireóide, 407-412
- anatomia da, 408
- controle da produção de hormônios tireoidianos, 410
- corte de uma, mostrando os folículos formados por células foliculares e células parafoliculares produtoras de calcitonina, 409
- disfunções tireoidianas, 411
- doenças auto-imunes da, 412
- elétron-micrografia de, mostrando células parafoliculares produtoras de calcitonina e parte de um folículo, 409
- liberação de T3 e T4, 411
- relação entre o hipotálamo, a hipófise e a, 396
- síntese e acúmulo de hormônios nas células foliculares, 410
Tireotoxicose, 412
Tireotropina, 394
- coriônica, 447
- hormônio liberador de, 396
Tirosila, iodação dos radicais de, da tireoglobulina, 410
Tiroxina, 133, 407
Toluidina, 293
Tomes
- fibras de, 288
- processo de, 290
Tonofibrilas, 265
Tonsila(s), 283
- faringiana, 283
- linguais, 286
- palatinas, 283
Transferrina, 28, 245, 262, 280
Transplante(s)
- autólogo, 262
- citocinas na resposta imunitária, 262
- heterólogos, 262
- homólogos, 262
- isólogos, 262
- sistema do complemento, 264
Traquéia, 343
- corte da, mostrando epitélio do tipo respiratório com células caliciformes e células colunares ciliadas, 344
Trato
- biliar, 334
- gastrointestinal, renovação celular no, 316
Trato digestivo, 284-316
- câncer do, 316
- cavidade oral, 285-292
- - dentes e estruturas associadas, 287
- - - dentina, 288
- - - esmalte, 290
- - - periodonto, 290
- - - polpa dental, 290
- - faringe, 287
- - língua, 286
- esôfago, 292
- estômago, 292-299
- - camadas do, 299
- - cárdia, 295
- - fundo e corpo, 295
- - mucosa, 292
- - piloro, 299
- estrutura do, 284
- - componentes e suas funções, 285
- - geral, 284
- intestino, 299-314
- - delgado, 299-314
- - - células endócrinas, 311
- - - lâmina própria à serosa, 311
- - - membrana mucosa, 299
- - - vasos e nervos, 311
- - grosso, 314
- órgãos associados ao, 317-338
- - fígado, 324
- - - hepatócito, 328
- - - lóbulo hepático, 324
- - - regeneração hepática, 334
- - - suprimento sanguíneo, 327
- - glândulas salivares, 317-321
- - - parótida, 320
- - - sublingual, 321
- - - submandibular, 320
- - pâncreas, 321
- - trato biliar, 334
- - vesícula biliar, 336
- principais células enteroendócrinas do, 299
Tricrômico
- de Gomori, 393
- de Mallory, 110, 392, 397
Trígono fibroso, 219
Triiodotironina, 407
Trofoblasto, 446
Trombina, 224
Trombo, 210
Tropocolágeno, 104
Tropomiosina, 191
Troponina, 191
Trypanosoma cruzi, 232, 285
Tuba
- auditiva ou de Eustáquio, 466
- uterina, 432, 441
- - mostrando o revestimento de uma, 443
- - parte da parede da, 441
Tubulina, 43
Túbulo(s)
- dentinários, 288, 289
- e ductos renais coletores, 382
- renais, 40, 380
- - coletor renal, 396
- - - parede de um, 385
- - contorcido, 374
- - - distal, 380
- - - proximal, 374
- - fotomicrografia de, 40
- seminífero, 416
- - envolvidos por células mióides, 417
- - parte da parede de um, com seus vários componentes, 418
- - porção de um corte de, 417
Tumor(es)
- das glândulas digestivas, 336
- derivados de células epiteliais, 91
- do tecido adiposo unilocular, 127
- dos ossos, 150
- dos pulmões, 357
- prostáticos malignos, 429
Túnica, 416
- albugínea, 433
- vaginal, 416

U

Ubiquitina, 42
Unha(s), 368
- cutícula da, 368
Unidade motora, 197
Urato oxidase, 43
Ureter, principais componentes do, 389
Uretra, 388, 415, 428
- corpos cavernosos da, 415, 430
- esfíncter externo da, 389
- feminina, 389
- masculina, 388
Urina, mecanismos de concentração da, 384
Útero, 432, 442-448
- cérvix uterina, 448
- contração da musculatura lisa do, 396
- corpo do, 441
- endométrio, 443
- - ciclo menstrual, 444
- - implantação, decídua e placenta, 446
- fundo do, 441
- miométrio, 443
- parede do, 442
- placenta, 447
Utrículo, 389, 468

V

Vagina, 448
- epitélio pavimentoso estratificado da, 448
- parede da, 448
Válvulas, 219, 299
- cardíacas, 219
- de Kerckring, 299
Vasa vasorum, 211
Vasopressina, 396
Vasopressina-arginina, 397
Vasos
- capilares, 206
- - sinusóides, 210
- de troca, 210
- e nervos do intestino delgado, 311
- e órgãos linfáticos, distribuição corporal dos, 255
- e receptores sensoriais da pele, 366
- linfáticos dos pulmões, 357
- nutridores, 357
- sanguíneos, 113, 210, 356
- - com diâmetro acima de um certo tamanho, 210
- - - túnica adventícia, 211
- - - túnica íntima, 210
- - - túnica média, 211
- - dos pulmões, 356
Vater-Paccini, corpúsculos de, 366
Veia(s), 206, 218
- arciformes, 387
- cava superior, 221
- da retina, 454
- hepáticas, 327
- interlobares, 387
- porta, 327
- pulmonar, 356
- sublobular, 327
- supra-renal, 399
Vênula(s), 212, 215
- de endotélio alto de um linfonodo, 276
- portais, 327
- pós-capilares e capilares, 218
Verme, 265
Vesícula(s)
- acrossômica, 422
- biliar, 336
- - contração da, 299
- - de preá, 337
- - parede da, 336
- da matriz, 148
- de pinocitose, 27
- ótica, 468
- ou grânulos secretórios, 43
- seminais, 415, 428
- sinápticas, 161

Vestíbulo, 468
- e área respiratória, 340
Via(s)
- glicolítica, enzimas-chave da, 329
- urinárias, bexiga e, 387
Vibrissas, 340
Vilosidades, 171
- coriônicas, 447
- da aracnóide, 171
- intestinais, 299
Vimblastina, 44
Vimentina, 21, 47
Vincristina, 44
Vinculina, 117
Vírus da imunodeficiência humana (v. HIV)
Vitamina(s), 224
- A, 334
- D, 149, 413
Vitiligo, 363
VLDL, 126
Volkmann, canal de, 142
Von Ebner, glândulas de, 286
Von Willebrand, fator de, 250
Vulva, 449

W

Weigert, método de coloração de, 365
Wharton, geléia de, 124
Wright, misturas de, 225

X

Xilol, 2

Z

Zigoto, 441
Zimogênio, grânulos de, 43, 321
Zona
- clara, 138
- de cartilagem calcificada, 146
- de ossificação, 146
- de repouso, 146
Zônula
- ciliar, 453, 459
- de aderência, 201
- de adesão, 70
- de oclusão, 206
- do olho, 112

Serviços de impressão e acabamento
executados, a partir de arquivos digitais fornecidos,
nas oficinas gráficas da EDITORA SANTUÁRIO
Fone: (0XX12) 3104-2000 - Fax (0XX12) 3104-2016
http://www.redemptor.com.br - Aparecida-SP

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Reconhecido mundialmente e já publicado em 14 idiomas, **HISTOLOGIA BÁSICA — TEXTO E ATLAS** chega à sua décima edição, completamente revisto, e com as ilustrações em cores. Esta edição está atualizada com as pesquisas mais recentes no campo da biologia celular e molecular, porém se mantém em formato adequado e útil aos estudantes.

Principais novidades desta 10ª edição:

- Mais exemplos de histologia aplicada, como o envolvimento das moléculas de **fibrilina** na Síndrome de Marfan e de **distrofina** na distrofia muscular.
- Ênfase em **caderinas** e **integrinas**, proteínas de aderência entre células e matriz extracelular.
- Novas abordagens sobre **proteínas motoras, endocitose de colesterol, compartimento endossomal**, **apoptose** e **doenças por defeitos nas mitocôndrias e nos receptores celulares.**
- Desenhos esquemáticos e fotomicrografias em cores tornam o livro mais didático e agradável.
- Novo lay out de página possibilita visualizar melhor as aplicações médicas.
- Pela primeira vez, oito capítulos foram escritos por três renomados especialistas.
- Para auxiliar o aprendizado, o livro é acompanhado de um **CD-ROM** com mais de 700 imagens.

ISBN 85-277-0906-6

9 788527 709064